



Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, kwiecień 2015

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
		Analityk	Opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych, ilościowa i jakościowa analiza danych, wykonanie obliczeń i przedstawienie wyników, przygotowanie opisu: badań o niższej wiarygodności, badań nieopublikowanych, opracowań (badań) wtórnych, opracowanie wniosków, Dyskusji i danych do Aneksu.
		Analityk	Przeszukiwanie medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych.
		Analityk	Aktualizacja przeszukiwania medycznych baz danych, włączenie/ wykluczenie badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności odnalezionych badań klinicznych, ekstrakcja danych.
		Analityk	Korekta merytoryczna i redakcyjna.
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Biogen Idec Poland Sp. z o.o. Ul. Poleczki 35 Budynek A1 02-822 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	9
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	10
STRESZCZENIE	12
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	19
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	20
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	22
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	23
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	24
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	25
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.9. SYNTEZA DANYCH	27
2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA.....	27
2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)	28
2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE.....	29
2.9.4. META-ANALIZA SIECIOWA	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	31
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	33
4.1. WSTĘP	33
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	34
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A (PRODUKT LECZNICZY PLEGRIDY®, ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ W AMPUŁKO-STRYKAWCE/ WE WSTRZYKIWACZU PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM) W I LINII LECZENIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM	36
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM.....	36
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM W PORÓWNANIU DO PLACEBO - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE.....	39
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM W PORÓWNANIU DO PLACEBO - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE.....	63
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU.....	72
5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE	72
5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIAŁYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU - PORÓWNANIE POŚREDNIE/ META-ANALIZA SIECIOWA	72
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	102
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	102

6.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	102
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	103
7.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	103
7.2.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	111
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	111
8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	111
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	112
9.	DYSKUSJA	113
10.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	124
11.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	128
12.	BIBLIOGRAFIA.....	133
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW, SCHEMATÓW, DIAGRAMÓW	157
14.	ANEKS	161
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	161
14.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	162
14.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	167
14.1.3.	WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA).....	168
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	175
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	177
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	178
14.5.	ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO/ META-ANALIZY SIECIOWEJ	211
14.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	216
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	217
14.8.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	219
14.9.	DIAGRAMY PRZEDSTAWIAJĄCE PORÓWNIANIA PRZEPROWADZONE W RAMACH META-ANALIZY SIECIOWEJ	222
14.10.	OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD	228
14.11.	OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ	235
14.12.	ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE	235
14.13.	TABELE POMOCNICZE.....	240

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> ; Amerykańska Akademia Neurologiczna
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> ; Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów
ACTRIMS	ang. <i>Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Amerykański Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozсіяnym
AHR	ang. <i>Annualized Hospitalization Rate</i> ; Roczny wskaźnik hospitalizacji
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
AK	Analiza kliniczna
ALT	ang. <i>Alanine Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>American Neurological Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Neurologiczne
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>Annualized Relapse Rate</i> ; Roczny wskaźnik rzutów choroby
AST	ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
BABs	ang. <i>Binding Antibodies</i> ; Przeciwciała wiążące
CDEC	ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ; Kanadyjski Komitet ds. Leków
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMPD	ang. <i>Clinically Meaningful Physical Deterioration</i> ; Klinicznie znaczące pogorszenie stanu fizycznego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna Oparta na Dowodach Naukowych
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> ; Europejski Komitet ds. Leczenia i Badań nad Stwardnieniem Rozсіяnym
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej
EFNS	ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> ; Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMSP	ang. <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> ; Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EOD	ang. <i>Every Other Day</i> ; Co 2. dzień
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D VAS	ang. <i>Euro-Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia w 5 obszarach i ze skalą wizualno-analogową
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMDA	ang. <i>Freedom from Measured Disease Activity</i> ; Brak mierzalnej aktywności choroby
FSS	ang. <i>Functional Systems Scores</i> ; Ocena systemów funkcjonalnych
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HC	ang. <i>Health Canada</i> ; Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
HUS	ang. <i>Hemolytic-Uraemic Syndrome</i> ; Hemolityczny zespół mocznicowy
IHEP	ang. <i>Inland Empire Health Plan</i>
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MCT	ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> ; Meta-analiza sieciowa
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Różnica w średnich wartościach; "średnia różnica"
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Słownik terminologii medycznej
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MR	ang. <i>Mean Ratio</i> ; Średni stosunek
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSF	ang. <i>Multiple Sclerosis Foundation</i> ; Fundacja Stwardnienia Rozsianego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ; Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> ; Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MSIS-29	ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale 29</i> ; Skala oceny jakości życia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
NAbs	ang. <i>Neutralising Antibodies</i> ; Przeciwciała neutralizujące
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (interwencji/technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
Od	ang. <i>once daily</i> ; Codziennie
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa).
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
PP/PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PPMS	ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> ; Postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowy raport o bezpieczeństwie

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
Qw	ang. <i>once a week</i> ; 1xtydzień
RACGP	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCP	ang. <i>Royal College of Physicians</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RMS	ang. <i>Relapsing Multiple Sclerosis</i> ; Postać nawracająca stwardnienia rozsianego
RR	ang. <i>Rate Ratio</i> ; Współczynnik częstości
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RRMS	ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> ; Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SDMT	ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i> ; Test zdolności poznawczych
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
SF-12	ang. <i>Short Form 12</i> ; Kwestionariusz oceniający jakość życia
Tiw	ang. <i>Thrice a week</i> ; 3xtydzień
TMA	ang. <i>Thrombotic Microangiopathy</i> ; Mikroangiopatia zakrzepowa
TTP	ang. <i>Thrombotic Thrombocytopenic Purpura</i> ; Zakrzepowa plamica małopłytkowa
ULN	ang. <i>Upper Limit of Normal</i> ; Górna granica normy
URPL WMiPD	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [352]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) podawanego w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [350], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [351] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [352].
- II. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono: 16 randomizowanych badań klinicznych [1]-[31] i [35]-[313], 3 publikacje przedstawiające metody i wyniki meta-analizy sieciowej [32]-[34], 1 badanie o niższej wiarygodności [314]-[319], 2 badania nieopublikowane [320]-[321], 3 publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [322]-[324], 3 opracowania (badania) wtórne [326]-[328]. Ze względu na fakt, że zidentyfikowano wyłącznie 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ADVANCE [1]-[31] z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej w porównaniu do wybranych komparatorów ograniczono do tej populacji chorych.
- III. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników z badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] wykazała, że stosowanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$): niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (główny punkt końcowy badania), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 36% [1], większą redukcją ryzyka nawrotów choroby wymagających zastosowania dożylnego leczenia steroidami [29], większą redukcją ryzyka hospitalizacji [29], mniejszą proporcją pacjentów z trwałą progresją niesprawności ruchowej utrzymującą się 12 tygodni lub 24 tygodnie [1], [22], [23], [29] w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Ponadto, peginterferon beta-1a podawany co 2 tygodnie, w porównaniu do placebo, zmniejszył ryzyko wystąpienia zmian w mózgu oraz poprawił jakość życia pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego [1], [29].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych i istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych (ang. *severe*) działań niepożądanych oraz z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

- IV. Meta-analiza sieciowa [32]-[34], uwzględniająca 16 randomizowanych badań klinicznych porównujących peginterferon beta-1a, interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru i placebo wykazała, że podawanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 35%, mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące o 42% i 6 miesięcy o 57% oraz w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 46,5%. Peginterferon beta-1a stosowany co 2 tygodnie okazał się porównywalnie ($p > 0,05$) skuteczny co interferon beta-1a, interferon beta-1b lub octan glatirameru w odniesieniu do wpływu na roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (16 badań klinicznych), ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące w okresie obserwacji

wynoszącym 48-260 tygodni (8 badań klinicznych) lub 6 miesięcy w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie (7 badań klinicznych). Ponadto, peginterferon beta-1a był porównywalnie ($p>0,05$) skuteczny co wybrane komparatory i placebo w odniesieniu do wpływu na roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (5 badań klinicznych) i odsetka pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie (5 badań klinicznych). Należy jednak podkreślić, że stosowanie peginterferonu beta-1a prowadziło do klinicznie większej redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby, ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące lub 6 miesięcy i rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w porównaniu do wybranych komparatorów [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanym co 2 tygodnie oszacowano roczne ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych na 77,0%, ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych na 8,6%, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych na 5,7% oraz z powodu zgonu na 0,39% [32].

- V. Badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAİN [314]-[319] stanowi kontynuację badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], a jego celem jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w długim okresie czasu (badanie jest w toku). Dotychczas w ramach badania towarzyszącego potwierdzono wygodę i bezpieczeństwo stosowania automatycznego wstrzykiwacza [314], [317].
- VI. Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [322]-[324] potwierdzają dobrą tolerancję peginterferonu beta-1a przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i bezpieczeństwo jego stosowania.
- VII. Wnioski zawarte w opracowaniu (badaniu) wtórnym [327] są zgodne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej wskazującej na efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.
- VIII. Podsumowując, peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Ponadto, peginterferon beta-1a stosowany co 2 tygodnie jest statystycznie porównywalnie skuteczny co interferon beta-1a, interferon beta-1b lub octan glatirameru w analizowanej populacji chorych. Warto jednak zaznaczyć, że stosowanie peginterferonu beta-1a prowadziło do klinicznie większej poprawy w porównaniu do wybranych komparatorów. W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że stosowanie peginterferonu beta-1a co 2 tygodnie wiąże się z nieco większym względem placebo i porównywalnym względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zatem, korzyści odnoszone przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z leczenia peginterferonem beta-1a przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [350], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [351] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [352],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i omówiono:

- 16 randomizowanych badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],
- 3 publikacje przedstawiające metody i wyniki meta-analizy sieciowej [32]- [34],
- 1 badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN [314]-[319], będące kontynuacją badania o akronimie ADVANCE [1]-[31],
- 2 badania nieopublikowane [320]-[321],
- 3 publikacje dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [322]-[324],
- 3 opracowania (badania) wtórne [326]-[328],

w populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a z wybranymi komparatorami: interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub octanem glatirameru, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie peginterferonu beta-1a względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej pomiędzy peginterferonem beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie i wybranymi komparatorami, ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, populacji pacjentów, czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktach końcowych. Przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej ma uzasadnienie przy większej liczbie badań klinicznych porównujących efektywność poszczególnych leków, jak to miało miejsce w niniejszym opracowaniu.

Wyniki:

Peginterferon beta-1a vs placebo – porównanie bezpośrednie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ADVANCE [1]-[31], bezpośrednio porównujące zastosowanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 lub co 4 tygodnie względem placebo, w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu był roczny wskaźnik rzutów choroby. Okres obserwacji wyniósł 48 tygodni dla porównania peginterferonu beta-1a z placebo, dodatkowo przedstawiono wyniki uzyskane przez chorych w 2. roku terapii (z końcem 48. tygodnia leczenia pacjenci z grupy kontrolnej, otrzymujący placebo, zostali zrandomizowani do jednej z badanych grup i rozpoczęli leczenie peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanego podskórnym co 2 lub co 4 tygodnie). Zastosowana w badaniu dawka peginterferonu beta-1a 125 µg podawana co 2 tygodnie jest dawką zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) [322] do stosowania w analizowanym wskazaniu, z tego względu w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki jedynie dla tej dawki.

W zakresie skuteczności klinicznej analiza wykazała, że **przyjmowanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym** rocznym wskaźnikiem rzutów choroby, co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 36% [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** odsetkiem pacjentów z nawrotem choroby – redukcja ryzyka nawrotu choroby o 38% [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** proporcją pacjentów z nawrotem choroby – redukcja ryzyka nawrotu choroby o 38% [1], [22], [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym** rocznym wskaźnikiem nawrotów choroby wymagających zastosowania dożylnego leczenia steroidami, co oznacza redukcję ryzyka nawrotów choroby wymagających zastosowania dożylnego leczenia steroidami o 34,2% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym** rocznym wskaźnikiem hospitalizacji, co oznacza redukcję ryzyka hospitalizacji o 44,1% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** proporcją pacjentów z trwałą progresją niesprawności ruchowej utrzymującą się 12 tygodni – redukcja ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 12 tygodni o 38% [1], [22], [23],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** proporcją pacjentów z trwałą progresją niesprawności ruchowej utrzymującą się 24 tygodnie – redukcja ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 24 tygodnie o 54% [29],

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** odsetkiem pacjentów z potwierdzoną trwałą progresją niesprawności ruchowej trwającą 12 tygodni – redukcja ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 12 tygodni o 39% [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** odsetkiem pacjentów z potwierdzoną trwałą progresją niesprawności ruchowej od ostatniego nawrotu choroby – redukcja ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej od ostatniego nawrotu choroby o 30% [4], [12],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** liczbą nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych o 67% [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą** liczbą nowych aktywnych zmian o 67% [1],
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją** liczby hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych o 53% oraz objętości hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych [1],
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją** objętości nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych [1],
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją** liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem o 86% oraz objętości zmian po wzmocnieniu gadolinem [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą procentową redukcją** współczynnika transferu magnetyzacji [1],
- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w odniesieniu do atrofii mózgu [1],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano aktywności choroby mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI – wzrost prawdopodobieństwa braku aktywności choroby mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI o 113% [5], [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano aktywności choroby mierzonej w oparciu o kryteria kliniczne – wzrost prawdopodobieństwa braku aktywności choroby mierzonej w oparciu o kryteria kliniczne o 16% [5], [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano aktywności choroby mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI i kryteria kliniczne – wzrost prawdopodobieństwa braku aktywności choroby mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI i kryteria kliniczne o 124% [5], [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano nawrotów choroby – wzrost prawdopodobieństwa braku nawrotów choroby o 15% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano progresji niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS – wzrost prawdopodobieństwa braku progresji niesprawności ruchowej o 4% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano zmian w obrazach T2-zależnych – wzrost prawdopodobieństwa braku zmian w obrazach T2-zależnych o 113% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano zmian po wzmocnieniu gadolinem – wzrost prawdopodobieństwa braku zmian po wzmocnieniu gadolinem o 70% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** pogorszeniem oceny stanu fizycznego w skali SF-12 [8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** pogorszeniem oceny jakości życia ocenianej w skali EQ-5D [8],
- **istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawą** oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS [8],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** odsetkiem pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem stanu fizycznego ocenianego w skali MSIS-29 – redukcja ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia stanu fizycznego o 23% [29],
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu o 64%,
w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

W drugim roku leczenia analiza wykazała dalszą redukcję rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) wśród pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie względem wyników uzyskanych w pierwszym roku terapii [6]-[7], [29].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa, podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem),
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych (ogółem),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Ponadto, obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a, przeciwciał neutralizujących lub przeciwciał wiążących, nie wpłynęła znacząco na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania peginterferonu beta-1a [1], [14]-[15], [25].

Peginterferon beta-1a vs interferon beta-1a vs interferon beta-1b vs octan glatirameru vs placebo – meta-analiza sieciowa

Ze względu na fakt, że zidentyfikowano wyłącznie 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ADVANCE [1]-[31] z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej w porównaniu do wybranych komparatorów ograniczono do tej populacji chorych. W ramach opracowania przedstawiającego wyniki meta-analizy sieciowej [32]-[34] przyjęto następujące kryteria włączenia badań: populacja dorosłych pacjentów (wiek ≥ 18 lat) ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym – postać rzutowo-remisyjna (włączono również badania, w których $\geq 80\%$ pacjentów miało zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego), zastosowanie peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w zarejestrowanych dawkach w porównaniu do wybranych komparatorów: peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, placebo lub leczenia objawowego, również w zarejestrowanych dawkach, badania randomizowane, zamaskowane lub otwarte, w których okres leczenia/ obserwacji wyniósł > 6 miesięcy, badania opublikowane w języku angielskim w okresie od 1960 roku do 27 marca 2014 roku w odniesieniu do medycznych baz danych i w okresie od 2009 roku do 2013 roku w przypadku doniesień konferencyjnych. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 16 randomizowanych badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etamadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3x na tydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1x na tydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313].

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że **podawanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- **placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym** rocznym wskaźnikiem rzutów choroby, co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 35%,
- interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b wiąże się z nieistotną statystycznie ($p > 0,05$) redukcją rocznego wskaźnika rzutów choroby o 5% w przypadku interferonu beta-1b, 2% - interferonu beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień, 8% - interferonu beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień, 12% - interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień oraz z podobnym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby w przypadku octanu glatirameru,

w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (16 badań klinicznych) [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313],

- **placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące o 42%,
- interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z nieistotną statystycznie ($p > 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące o: 26% - interferon beta-1a w dawce 30 μg 1xtydzień, 25% - interferon beta-1a w dawce 22 μg 3xtydzień, 17% - interferon beta-1a w dawce 44 μg 3xtydzień, 29% - interferon beta-1b i octan glatirameru,

w okresie obserwacji wynoszącym 48-260 tygodni (8 badań klinicznych), [1]-[31], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [297]-[313],

- **placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 57%,
- **interferonu beta-1a w dawce 30 μg 1xtydzień** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 46,5%,
- interferonu beta-1a w dawce 44 μg 3x na tydzień lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z nieistotną statystycznie ($p > 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o: 46% - interferon beta-1a w dawce 30 μg 1xtydzień, 45% - interferon beta-1a w dawce 44 μg 3xtydzień, 20% - interferon beta-1b i 38% - octan glatirameru,

w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodni (7 badań klinicznych), [1]-[31], [35]-[73], [109]-[120], [121]-[129], [131]-[133], [177]-[253], [287]-[296],

- placebo lub interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b wiąże się z nieistotną statystycznie ($p > 0,05$) zmianą rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji o: 44% w przypadku placebo, 1% - interferonu beta-1a w dawce 22 μg 3xtydzień, 30% - interferonu beta-1a w dawce 44 μg 3xtydzień i 3% w przypadku interferonu beta-1b, jak również z wyższym rocznym wskaźnikiem nawrotów choroby wymagających hospitalizacji o 9% w przypadku octanu glatirameru, ale również nieistotnym statystycznie ($p > 0,05$),

w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (5 badań klinicznych) [1]-[31], [74]-[108], [149]-[176], [177]-[253], [270]-[278],

- placebo lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z większym, jednak nieistotnym statystycznie ($p > 0,05$), odsetkiem pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia o: 28% w przypadku placebo, 8% w przypadku interferonu beta-1b i 10% w przypadku octanu glatirameru, jak również z mniejszym, ale nieistotnym statystycznie ($p > 0,05$), odsetkiem pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia o: 3% w przypadku interferonu beta-1a w dawce 30 μg 1xtydzień, 4% w przypadku interferonu beta-1a w dawce 22 μg 3xtydzień, 12% w przypadku interferonu beta-1a w dawce 44 μg 3xtydzień,

w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodni (5 badań klinicznych) [1]-[31], [74]-[108], [121]-[129], [177]-[253], [287]-[296].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 μg podawanym co 2 tygodnie, stwierdzono najwyższe roczne ryzyko wystąpienia dla następujących punktów końcowych: działań niepożądanych (ogółem) – 77,0%, ciężkich działań niepożądanych (ogółem) – 8,6%, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych – 5,7% oraz z powodu zgonu – 0,39% [32]. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupach pacjentów leczonych z zastosowaniem komparatorów niż w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a, były: objawy grypopodobne, ból głowy, podwyższony poziom ALT, depresja, zmęczenie, leukopenia, nudności, obecność przeciwciał neutralizujących, wysypka. Natomiast, działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a w porównaniu do pacjentów leczonych z zastosowaniem komparatorów, były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy grypopodobne, ból głowy, reakcje w miejscu podania [32]. Należy jednak podkreślić, że

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



badania kliniczne II-III fazy nie są zaprojektowane do testowania hipotez z zakresu bezpieczeństwa lub stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi, z tego względu wyniki przedstawiono w postaci rocznego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w ramach meta-analizy sieciowej [32].

Badanie o niższej wiarygodności:

W ramach niniejszej analizy klinicznej uwzględniono 1 badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAİN [314]-[319]. Stanowi ono kontynuację badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], a jego celem jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w długim okresie czasu (badanie jest w toku, zakończenie badania planowane jest na wrzesień 2015 roku). Dotychczas w ramach badania towarzyszącego badaniu o akronimie ATTAİN [314]-[319] wykazano bezpieczeństwo stosowania automatycznego wstrzykiwacza, porównywalne do stosowania ampułko-strzykawek, i większą wygodę ze względu na łatwość wykonania samodzielnego wstrzyknięcia [314], [317].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [322]-[324] potwierdzają dobrą tolerancję peginterferonu beta-1a przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i bezpieczeństwo jego stosowania. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie przyjmowania peginterferonu beta-1a, były miejscowe działania niepożądane, takie jak: zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia oraz choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, osłabienie i bóle stawów. Brak dotychczas raportu PSUR, ze względu na krótki okres czasu jaki upłynął od dopuszczenia produktu leczniczego Plegridy® do obrotu.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski zawarte w opracowaniu wtórnym [327] są zgodne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej, wskazujące na efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto, w opracowaniu wtórnym [328] wykazano, że leki poddane pegylacji są co najmniej równie skuteczne i dobrze tolerowane co ich odpowiedniki niepoddane pegylacji, są również wygodniejsze w stosowaniu, a przez to preferowane przez pacjentów, którzy w konsekwencji lepiej stosowali się do zaleceń lekarskich i lepiej oceniali wpływ leczenia na jakość życia.

Wnioski z analizy klinicznej:

Peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie, jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Ponadto, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na statystycznie porównywalną skuteczność peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, z wyjątkiem istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszego ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień. Należy jednak podkreślić, że stosowanie peginterferonu beta-1a prowadziło do klinicznie większej redukcji rocznego wskaźnika rzutów choroby, ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące lub 6 miesięcy i rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w porównaniu do wybranych komparatorów. W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie jest jedynie nieco większe w porównaniu do placebo i podobne w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru. Podsumowując, korzyści odnoszone przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, w leczeniu I linii u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Komparatory zostały wybrane na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [353].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [350], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [351] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [352].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów

- oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
 - ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
 - analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
 - interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
 - dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
 - przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
 - przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
 - opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [350] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,

- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.05.-12.07.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2014 roku), aktualizacja w dniu 29.03.2015 (M.G.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.mscares.org/>), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>), *American Neurological Association* (ANA; <http://www.aneuroa.org/>).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 31.05.-12.07.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2014 roku), aktualizacja w dniu 29.03.2015 (M.G.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): stanowią chorzy ze stwardnieniem rozsianym,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi stosowanie produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie,
- komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*): – stanowi stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (mierzona jako: roczny wskaźnik rzutów choroby, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, wskaźnik transferu magnetyzacji, liczba nawrotów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami, liczba hospitalizacji związanych z leczeniem stwardnienia rozsianego, ocena progresji niesprawności ruchowej, ocena zmian w zdolnościach poznawczych, ocena funkcji wzrokowych, jakość życia, brak aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI i/lub w oparciu o kryteria kliniczne, rezygnacja z udziału w badaniu) oraz profil bezpieczeństwa (mierzony ryzykiem: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych oraz wystąpienia zgonu lub wykrycia przeciwciał: neutralizujących, wiążących, skierowanych przeciw peginterfeonowi beta-1a),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym,

- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie względem wybranych komparatorów – interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie względem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego/meta-analizy sieciowej technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu,
- w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie i wybranych komparatorów z naturalnym przebiegiem choroby,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych, randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- PSUR (ang. *Periodic Safety Update Reports*),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),

- URPL WMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/ wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (S.Ł., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowanych przez AOTM [350].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* [365] (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* [365] przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* [365] umożliwia uwzględnienie w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE [366]-[368] (por. Aneks do niniejszego opracowania).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,

- podejście do testowanej hipotezy (badanie typu przewagi (ang. *superiority*) czy badanie typu nie-gorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego (HR) wraz z podaniem przedziału ufności (95% CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie

obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [364].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR/MD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,

- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) będzie oceniana możliwość wykonania porównania metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [416], [417], [418], [419], [420], [421], [422].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [418] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [419], [420], [421], [422].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

2.9.4. META-ANALIZA SIECIOWA

W sytuacji braku możliwości wykonania porównania pośredniego metodą Buchera i/lub stwierdzenia, że wyniki porównania interwencji wnioskowanej z wybranymi komparatorami, uzyskane metodą meta-analizy sieciowej (ang. *Mixed Treatment Comparison*; MTC), będą bardziej wiarygodne, wówczas będzie oceniana możliwość wykonania porównania metodą meta-analizy sieciowej.

Meta-analiza sieciowa jest metodą statystyczną pozwalającą na porównanie wielu opcji terapeutycznych jednocześnie, z uwzględnieniem wyników porównań bezpośrednich i pośrednich. Metoda ta stosowana jest w sytuacjach, gdy jest wiele alternatywnych interwencji, ale porównania bezpośrednie są tylko między niektórymi z nich, oraz gdy wyniki porównania pośredniego nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie. Ponadto, meta-analiza sieciowa daje możliwość porównania przez więcej niż jeden komparator np. A vs B, B vs C, C vs D => A vs D. Dodatkowo, gdy porównanie różnymi ścieżkami prowadzącymi do porównania dwóch opcji terapeutycznych daje podobne wyniki, wówczas rośnie prawdopodobieństwo, że porównanie pośrednie prawidłowo odzwierciedla rzeczywistą różnicę między interwencjami. Meta-analizę sieciową przeprowadzono w niniejszym opracowaniu w oparciu o hierarchiczny model Bayes'owski [423].

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej [354]-[364].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie stwardnienia rozsiałego), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, opisu wyboru komparatora oraz aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej i alternatywnego sposobu postępowania (komparatora) znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [353].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy ze stwardnieniem rozsiałym.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®) w zarejestrowanej dawce 125 µg stosowanej co 2 tygodnie.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi podanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - roczny wskaźnik rzutów choroby,
 - nawroty choroby,
 - progresja niesprawności ruchowej,
 - zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, liczba nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, liczba nowych aktywnych zmian, objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem, objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu, wskaźnik transferu magnetyzacji),
 - nawroty choroby wymagające dożylnego leczenia steroidami,

- hospitalizacje związane z leczeniem stwardnienia rozsianego,
- zmiany w zdolnościach poznawczych,
- zmiany funkcji wzrokowych,
- brak aktywności choroby,
- jakość życia,
- rezygnacja z udziału w badaniu,
- profil bezpieczeństwa:
 - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - wystąpienie działań niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych,
 - obecność przeciwciał neutralizujących, wiążących skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a,
 - zgon.

Ciężkie działanie niepożądane to działanie, które prowadzi do: zgonu pacjenta, zagrożenia życia, konieczności leczenia szpitalnego lub jego przedłużenia, trwałego lub znacznego inwalidztwa, wad rozwojowych płodu lub innych działań, które lekarz wedle swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie [426].

Poważne działanie niepożądane określa stopień nasilenia reakcji (reakcja łagodna, ośrednim nasileniu, o dużym nasileniu) [426].

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności. Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (S.Ł., A.M.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.). Aktualizacja wyników przeszukiwania medycznych baz danych została przeprowadzona przez M.G. oraz P.K.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Referencja
Randomizowane badania kliniczne				
Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego	peginterferon beta-1a vs placebo	Bezpośrednie	-	[1]-[31]
	interferon beta-1a vs placebo	Pośrednie	placebo, interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru	[35]-[73], [74]-[108], [109]-[120]
	interferon beta-1a vs interferon beta-1a			[121]-[129]
	interferon beta-1a vs interferon beta-1a vs interferon beta-1b			[130]
	interferon beta-1a vs octan glatirameru			[131]-[133], [134]-[148]
	interferon beta-1b vs placebo			[149]-[176]
	octan glatirameru vs placebo			[177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281]
	octan glatirameru vs interferon beta-1a			[282]-[286]
	octan glatirameru vs interferon beta-1b			[287]-[296], [297]-[313]
Badania o niższej wiarygodności				
Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego	peginterferon beta-1a co 2 lub co 4 tygodnie	Bezpośrednie	-	[314]-[319]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Referencja	
Badania nieopublikowane (ze stron rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov)				
Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną	Protokół		[320], [321]	

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



stwardnienia rozsianego		
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa		
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	EMA (ChPL, EPAR), FDA (ChPL)	[322], [323], [324]
	Inne dowody naukowe (opracowania wtórne)	Brak
	<i>URPL</i>	[325]
	Raporty <i>Health Canada Thompson Micromedex®</i> , <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> , <i>URPL</i>	Brak
Opracowania (badania) wtórne		
Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym	Przeglądy systematyczne	[328]
	Przeglądy systematyczne z meta-analizą	Brak
	Meta-analizy	Brak
	Raporty HTA	[326], [327]
	Analizy zbiorcze	Brak

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A (PRODUKT LECZNICZY PLEGRIDY[®], ROZTWÓR DO WSTRZYKIWAŃ W AMPUŁKO-STRZYKAWCE/ WE WSTRZYKIWACZU PÓŁAUTOMATYCZNYM NAPEŁNIONYM) W I LINII LECZENIA PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a z wybranymi komparatorami: interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym.

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie peginterferonu beta-1a względem wybranych komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozważyć możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego lub meta-analizy sieciowej z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W trakcie przeszukania medycznych baz danych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]. W związku z powyższym, rozważanym komparatorem wspólnym będzie placebo, a analizowaną populacją chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM

Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31] opisano w 32 referencjach (3 publikacje pełnotekstowe [1], [21a], [30], 1 raport dostarczony przez Zamawiającego opracowanie [29], 27 doniesień konferencyjnych [2]-[28], 1 referencja pochodząca ze strony internetowej rejestru badań klinicznych [31]). Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych oraz danych z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych opisujących pierwotne wyniki badania o akronimie ADVANCE [1]-[31].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] włączonym do niniejszej analizy klinicznej.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszanym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31].

Analizowane punkty końcowe w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31]
Skuteczność kliniczna
Roczny wskaźnik rzutów choroby w 48. tygodniu badania (liczba nawrotów choroby podzielona przez pacjenta-lata, z wykluczeniem danych uzyskanych przez pacjentów po rozpoczęciu przyjmowania innych leków, n=18) [główny punkt końcowy badania]
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych względem wartości wstępnych w badaniu MRI w 48. tygodniu badania
Odsetek pacjentów z nawrotem choroby (nawrót zdefiniowano jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne niezwiązane z gorączką lub zakażeniem, trwające co najmniej 24 godziny, z towarzyszeniem nowych neurologicznych zmian potwierdzonych przez niezależny komitet dokonujący oceny neurologicznej, okres czasu od ostatniego potwierdzonego nawrotu musiał wynieść co najmniej 30 dni) w 48. tygodniu badania
Odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej w 48. tygodniu badania (progresję niesprawności zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) względem wartości wstępnych w skali EDSS wynoszących ≥ 1 punktu i utrzymującą się przez 12 tygodni lub wzrost o $\geq 1,5$ punktu w skali EDSS względem wartości wstępnych w skali EDSS wynoszących 0 punktu i utrzymującą się przez 12 tygodni)
Oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI: liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, nowe aktywne zmiany (suma nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po wzmocnieniu lub bez wzmocnienia gadolinem), objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, po wzmocnieniu gadolinem, hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofię mózgu i wskaźnik transferu magnetyzacji w 48. tygodniu badania
Roczny wskaźnik rzutów choroby, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI w 2. roku leczenia
Liczba nawrotów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami, liczba hospitalizacji związanych z leczeniem stwardnienia rozszanego, ocena progresji niesprawności ruchowej mierzonej w skali MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>), ocena zmian w zdolnościach poznawczych mierzonych w skali SDMT (ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>), ocena funkcji wzrokowych w 1. i 2. roku leczenia
Jakość życia oceniana w skalach: MSIS-29 (ang. <i>Multiple Sclerosis Impact Scale 29</i>), SF-12 (ang. <i>Short Form 12</i>), EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>)
Brak aktywności choroby mierzonej w badaniu MRI: brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w 24. i w 48. tygodniu oraz brak nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w 48. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych oraz w oparciu o kryteria kliniczne: brak nawrotów choroby lub potwierdzona trwająca 12 tygodni progresja niesprawności ruchowej po 48 tygodniach
Rezygnacja z udziału w badaniu (z jakiegokolwiek przyczyny)
Profil bezpieczeństwa
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Działania niepożądane (ogółem)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania niepożądane
Poważne (ang. <i>severe</i>) działania niepożądane
Poszczególne działania niepożądane
Obecność przeciwciał neutralizujących
Zgony (z jakiegokolwiek przyczyny)

W badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] oceniano efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszanego. W badaniu pacjentów zrandomizowano do trzech grup:

- w grupie badanej I pacjentów leczono z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w dawce 125 μ g podawanego podskórnie co dwa tygodnie,

- w grupie badanej II pacjentów leczono z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego podskórnie co cztery tygodnie (w celu utrzymania zamaskowania badania pacjenci z tej grupy otrzymywali również placebo podawane podskórnie co dwa tygodnie na zmianę z peginterferonem beta-1a),
- w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo podawane podskórnie co dwa tygodnie [1].

Okres leczenia i obserwacji w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] wyniósł 2 lata. Z końcem 48. tygodnia leczenia pacjenci z grupy kontrolnej, otrzymujący placebo, zostali zrandomizowani do jednej z badanych grup i rozpoczęli leczenie peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanego podskórnie co dwa lub co cztery tygodnie, leczenie kontynuowano przez następny rok [1]. Po zakończeniu badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii w badaniu o akronimie ATTAIN [314]-[319] przez następne 96 tygodni.

Ze względu na fakt, że peginterferon beta-1a zarejestrowano w dawce 125 µg podawanej podskórnie co dwa tygodnie, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki z zakresu efektywności klinicznej dla zarejestrowanej dawki.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*), zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania (N=1516), którzy otrzymali badany lek (N=1512, 4 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia/ wykluczenia z badania i wystąpienia działania niepożądanego przed rozpoczęciem leczenia, które uniemożliwiło udział chorego w badaniu). W zakresie profilu bezpieczeństwa wyniki przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (N=1512), zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę badanego leku [1].

Zastosowana w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] dawka peginterferonu beta-1a wyniosła 125 µg i była podawana co 2 lub co 4 tygodnie [1]. Dawka leku wynosząca 125 µg i stosowana co 2 tygodnie jest dawką zgodną z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) [322].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZŚCIANYM W PORÓWNIANIU DO PLACEBO - PORÓWNIANIE BEZPOŚREDNIE

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ADVANCE [1] i raportu dostarczonego przez Zamawiającego opracowanie [29], które uzupełniono wynikami pochodzącymi z doniesień konferencyjnych [2]-[13], [20]-[23] dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni oraz 2 lata, a także z publikacji przedstawiającej podsumowanie trwającego dwa lata badania ADVANCE [30].

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (liczba dawek otrzymanych przez pacjenta do liczby zaplanowanych dawek) oszacowano na ponad 99% w każdej grupie. W trakcie badania 18 pacjentów zmieniło leczenie w okresie obserwacji 48 tygodni [1].

Tabela 3. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Roczny wskaźnik [95% CI] N=512	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [95% CI] N=500	RR [95% CI]^	Wartość p^
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [główny punkt końcowy]	0,256 [0,206; 0,318]	0,397 [0,328; 0,481]	0,644 [0,500; 0,831]	0,0007

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [1]. RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualised Relapse Rate*; ARR) oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem wartości wstępnych w skali EDSS (<4 vs ≥4 punkty), wskaźnika rzutów choroby (liczba nawrotów w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania/ 3) i wieku (<40 vs ≥40 lat).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 36% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę subgroup w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) z uwzględnieniem: liczby nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania, okresu od ostatniego nawrotu choroby, spełnienia kryteriów McDonald'a, wcześniejszego leczenia, oceny w skali EDSS, objętości zmian w obrazach T2-zależnych, obecności zmian po wzmocnieniu gadolinem, regionu geograficznego [29].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Roczny wskaźnik [95% CI]	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [95% CI]	RR [95% CI]^	Wartość p^
Liczba nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania				
≤2	0,22 [0,16; 0,30] [N=313]	0,38 [0,29; 0,50] [N=315]	0,58 [0,41; 0,83]	<0,05
3	0,24 [0,16; 0,36] [N=147]	0,43 [0,30; 0,61] [N=119]	0,56 [0,35; 0,90]	<0,05
≥4	0,67 [0,42; 1,06] [N=52]	0,66 [0,44; 0,99] [N=66]	1,02 [0,58; 1,80]	>0,05
Okres czasu od ostatniego nawrotu choroby				
≤4 miesięcy	0,25 [0,18; 0,33] [N=273]	0,43 [0,33; 0,56] [N=227]	0,57 [0,40; 0,81]	<0,05
>4 miesięcy	0,27 [0,20; 0,37] [N=239]	0,36 [0,28; 0,48] [N=223]	0,74 [0,51; 1,07]	>0,05
Spełnienie kryteriów McDonald'a				
1.	0,26 [0,21; 0,33] [N=450]	0,38 [0,31; 0,47] [N=445]	0,68 [0,52; 0,89]	<0,05
2., 3. lub 4.	0,23 [0,12; 0,46] [N=62]	0,53 [0,30; 0,93] [N=55]	0,44 [0,21; 0,94]	<0,05
Wcześniejsze leczenie stwardnienia rozsianego				
nie	0,25 [0,19; 0,31] [N=423]	0,39 [0,31; 0,48] [N=414]	0,63 [0,47; 0,85]	<0,05
tak	0,29 [0,19; 0,46] [N=89]	0,42 [0,27; 0,63] [N=86]	0,70 [0,43; 1,15]	>0,05
Ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS				
<4 punktów	0,21 [0,16; 0,26] [N=423]	0,35 [0,29; 0,42] [N=432]	0,59 [0,45; 0,79]	<0,05
≥4 punktów	0,40 [0,26; 0,60] [N=89]	0,45 [0,29; 0,70] [N=68]	0,88 [0,48; 1,63]	>0,05
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych				
≤ mediany	0,22 [0,15; 0,32] [N=259]	0,37 [0,27; 0,51] [N=249]	0,60 [0,40; 0,89]	<0,05
> mediany	0,28 [0,21; 0,37] [N=252]	0,41 [0,32; 0,52] [N=248]	0,68 [0,49; 0,96]	<0,05
Zmiany po wzmocnieniu gadolinem				
Brak	0,30 [0,15; 0,27] [N=334]	0,31 [0,24; 0,41] [N=296]	0,65 [0,45; 0,93]	<0,05
Obecne	0,37 [0,27; 0,50] [N=176]	0,54 [0,41; 0,71] [N=201]	0,68 [0,48; 0,97]	<0,05
Region geograficzny*				
1	0,53 [0,33; 0,85] [N=60]	0,64 [0,40; 1,01] [N=55]	0,83 [0,47; 1,47]	>0,05
2 (wschodnia Europa)	0,25 [0,19; 0,32] [N=355]	0,39 [0,30; 0,49] [N=354]	0,64 [0,47; 0,87]	<0,05
3	0,17 [0,10; 0,30] [N=97]	0,32 [0,21; 0,50] [N=91]	0,53 [0,28; 1,01]	>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości. * Region 1 – Indie, region 3 – Ameryka Północna, Europa zachodnia, reszta świata.

Podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR):

- w subpopulacji pacjentów z ≤ 2 lub z 3 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
 - w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły ≤ 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
 - w subpopulacji pacjentów spełniających 1., 2., 3. lub 4. kryterium McDonald'a,
 - w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu stwardnienia rozсіяnego,
 - w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali < 4 punktów w skali EDSS,
 - w subpopulacji pacjentów, których zmiany w obrazach T2-zależnych były \leq mediany lub $>$ mediany,
 - w subpopulacji pacjentów, u których brak zmian lub zmiany są obecne po wzmocnieniu gadolinem,
 - w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 2. (wschodnia Europa),
- w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Ponadto, analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do wartości rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR):

- w subpopulacji pacjentów z ≥ 4 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
 - w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły > 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
 - w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z powodu stwardnienia rozсіяnego,
 - w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali ≥ 4 punktów w skali EDSS,
 - w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 1. i 3.,
- w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Analizę subgrup przeprowadzono również w odniesieniu do cech demograficznych, takich jak: wiek, płeć, masa ciała.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Roczny wskaźnik [N]	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [N]	Redukcja ARR względem placebo (%) [^]	RR [95% CI] [^]	Wartość p [^]
Płeć					
Kobiety	Bd [142]	Bd [151]	43 %	0,57 [0,35; 0,94]	<0,05
Mężczyźni	Bd [358]	Bd [361]	34	0,66 [0,49;	<0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta- 1a Roczny wskaźnik [N]	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [N]	Redukcja ARR względem placebo (%) [^]	RR [95% CI] [^]	Wartość p [^]
				0,89]	
Wiek					
< 40 lat	Bd [310]	Bd [320]	29	0,71 [0,53; 0,95]	<0,05
≥ 40 lat	Bd [190]	Bd [192]	48	0,52 [0,32; 0,84]	<0,05
Waga					
≤ 57 kg	Bd [123]	Bd [138]	36	0,64 [0,38; 1,08]	>0,05
> 57 ≤ 66 kg	Bd [127]	Bd [126]	38	0,62 [0,37; 1,03]	>0,05
> 66 ≤ 78 kg	Bd [133]	Bd [115]	45	0,55 [0,32; 0,93]	<0,05
> 78 kg	Bd [115]	Bd [132]	19	0,81 [0,49; 1,34]	>0,05

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [13a]. RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości.

Podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR):

- w subpopulacji zarówno kobiet jak i mężczyzn,
- w subpopulacji pacjentów w wieku zarówno < 40 lat jak i ≥ 40 lat,
- w subpopulacji pacjentów o wadze > 66 ≤ 78 kg,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [13a].

Ponadto, analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do wartości rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR):**

- w subpopulacji pacjentów o wadze ≤ 57 kg, > 57 ≤ 66 kg oraz > 78 kg w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [13a].

W 2. roku leczenia analiza wykazała dalszą redukcję rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) w grupie leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie względem wyników uzyskanych w pierwszym roku terapii (ARR=0,178) [6]-[7], [29].

Ponadto, w okresie 2 lat trwania badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], pacjenci leczeni z zastosowaniem peginterfeonu beta-1a uzyskali niższy roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) oraz

większą redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i ryzyka progresji niesprawności ruchowej, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w pierwszym roku trwania badania, a następnie leczonych zastosowaniem peginterfeonu beta-1a w 2. roku trwania badania (ARR=0,351) [6]-[7], [29].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem); okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	74 (14,5*)	44 (8,8*)	1,64 [1,16; 2,33]	<0,05	18 [11; 59]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z udziału w badaniu o 64% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Parametr NNH wyniósł 18, co oznacza, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że 1 pacjent na 18 chorych zrezygnuje z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – nawroty choroby; okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Nawroty choroby	90 (17,6*)	142 (28,4*)	0,62 [0,49; 0,78]	<0,05	10 [7; 18]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem nawrotu choroby o 38% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Parametr NNT wyniósł 10, co oznacza, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 10 chorych nie dojdzie do nawrotu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - proporcja pacjentów z nawrotem choroby; okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja ± SE N=512	Grupa kontrolna Placebo Proporcja ± SE N=500	HR [95% CI]^	Wartość p^
Proporcja pacjentów z nawrotem choroby	0,187 ± 0,0178	0,291 ± 0,0206	0,61 [0,47; 0,80]	0,0003

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [1].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka nawrotu choroby o 39% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1], [22], [29].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę subgrup w odniesieniu do proporcji pacjentów z nawrotem choroby z uwzględnieniem: liczby nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania, okresu od ostatniego nawrotu choroby, spełnienia kryteriów McDonald'a, wcześniejszego leczenia, oceny w skali EDSS, objętości zmian w obrazach T2-zależnych, obecności zmian po wzmocnieniu gadolinem, regionu geograficznego [29].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – nawroty choroby; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja pacjentów	Grupa kontrolna Placebo Proporcja pacjentów	HR [95% CI]^	Wartość p^
Liczba nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania				
≤2	0,15 [N=313]	0,26 [N=315]	0,55 [0,38; 0,79]	<0,05
3	0,20 [N=147]	0,32 [N=119]	0,63 [0,38; 1,04]	>0,05
≥4	0,37 [N=52]	0,39 [N=66]	0,97 [0,53; 1,79]	>0,05
Okres czasu od ostatniego nawrotu choroby				
≤4 miesięcy	0,17 [N=273]	0,30 [N=227]	0,50 [0,35; 0,73]	<0,05
>4 miesięcy	0,21 [N=239]	0,28 [N=223]	0,75 [0,51; 1,11]	>0,05
Spełnienie kryteriów McDonald'a				
1.	0,19 [N=450]	0,29 [N=445]	0,63 [0,48; 0,84]	<0,05
2., 3. lub 4.	0,17 [N=62]	0,32 [N=55]	0,49 [0,22; 1,06]	>0,05
Wcześniejsze leczenie stwardnienia rozsianego				
nie	0,17 [N=423]	0,27 [N=414]	0,63 [0,47; 0,86]	<0,05
tak	0,26 [N=89]	0,41 [N=86]	0,55 [0,32; 0,95]	<0,05
Ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS				
<4 punktów	0,18 [N=423]	0,29 [N=432]	0,59 [0,44; 0,79]	<0,05
≥4 punktów	0,25 [N=89]	0,32 [N=68]	0,70 [0,38; 1,29]	>0,05
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych				
≤ mediany	0,17 [N=259]	0,26 [N=249]	0,61 [0,41; 0,91]	<0,05

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja pacjentów	Grupa kontrolna Placebo Proporcja pacjentów	HR [95% CI]^	Wartość p^
> mediany	0,21 [N=252]	0,32 [N=248]	0,61 [0,43; 0,87]	<0,05
Zmiany po wzmocnieniu gadolinem				
Brak	0,15 [N=334]	0,24 [N=296]	0,58 [0,40; 0,84]	<0,05
Obecne	0,25 [N=176]	0,36 [N=201]	0,65 [0,44; 0,95]	<0,05
Region geograficzny*				
1	0,28 [N=60]	0,33 [N=55]	1,20 [0,61; 2,34]	>0,05
2 (wschodnia Europa)	0,17 [N=355]	0,29 [N=354]	0,54 [0,39; 0,75]	<0,05
3	0,16 [N=97]	0,28 [N=91]	0,58 [0,30; 1,13]	>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. * Region 1 – Indie, region 3 – Ameryka Północna, Europa zachodnia, reszta świata.

Podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby:

- w subpopulacji pacjentów z ≤ 2 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
- w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły ≤ 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
- w subpopulacji pacjentów spełniających 1. kryterium McDonald'a,
- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych z powodu stwardnienia rozszianego,
- w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali < 4 punktów w skali EDSS,
- w subpopulacji pacjentów, których zmiany w obrazach T2-zależnych były \leq mediany lub $>$ mediany,
- w subpopulacji pacjentów, u których brak zmian lub zmiany są obecne po wzmocnieniu gadolinem,
- w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 2. (wschodnia Europa), w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Ponadto, analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu choroby:**

- w subpopulacji pacjentów z 3 lub z ≥ 4 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
- w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły > 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
- w subpopulacji pacjentów spełniających 2., 3. lub 4. kryterium McDonald'a,
- w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali ≥ 4 punktów w skali EDSS,
- w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 1. i 3.,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

W 2. roku terapii odnotowano dalszą redukcję ryzyka nawrotu choroby u pacjentów leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a [29].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik nawrotów choroby (ARR) wymagających dożylnego leczenia steroidami; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Roczny wskaźnik [95% CI] N=512	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [95% CI] N=500	RR [95% CI]^	Wartość p^
Roczny wskaźnik nawrotów choroby (ARR) wymagających dożylnego leczenia steroidami	0,24	0,36	0,658 [0,491; 0,881]	0,0049

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ang. *Annualised Relapse Rate*; ARR).

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem nawrotów choroby (ARR), co oznacza redukcję ryzyka nawrotów choroby wymagających zastosowania dożylnego leczenia steroidami o 34,2% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

W 2. roku leczenia odnotowano dalszą redukcję ryzyka nawrotów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie (ARR=0,191) [29].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik hospitalizacji (AHR); okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Roczny wskaźnik [95% CI] N=512	Grupa kontrolna Placebo Roczny wskaźnik [95% CI] N=500	RR [95% CI]^	Wartość p^
Roczny wskaźnik hospitalizacji (AHR)	0,09	0,17	0,559 [0,350; 0,892]	0,0148

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. RR (ang. *Rate Ratio*) – współczynnik częstości. Roczny wskaźnik hospitalizacji (ang. *Annualised Hospitalization Rate*; AHR). Bd- brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka hospitalizacji o 44,1% w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



W 2. roku leczenia odnotowano dalszą niewielką redukcję ryzyka hospitalizacji w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a podawanym co 2 tygodnie (AHR=0,081) [29].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja ± SE N=512	Grupa kontrolna Placebo Proporcja ± SE N=500	HR [95% CI]^	Wartość p^
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 12 tygodni	[1]	0,068 ± 0,0119	0,105 ± 0,0142	0,62 [0,40; 0,97]	0,0383
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 24 tygodnie	[29]	0,040	0,084	0,46 [0,26; 0,81]	0,0069

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [1], [29].

Proporcja pacjentów z progresją niesprawności ruchowej w 24. tygodniu obserwacji wyniosła: 0,038 w grupie badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie i 0,052 w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [23].

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:

- istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 12 tygodni o 38% [1], [22], [23],
- istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 24 tygodnie o 54% (analiza post hoc) [29],

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Średnia ocena progresji niesprawności ruchowej mierzona w skali EDSS wyniosła:

- 2,45 punktu w grupie leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie i 2,43 punktu w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w 24. tygodniu obserwacji,
- 2,45 punktu w grupie leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie i 2,48 punktu w grupie kontrolnej otrzymującej placebo w 48. tygodniu obserwacji [23].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – trwała progresja niesprawności; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Trwała progresja niesprawności – 12 tygodni	[1]	31 (6,1*)	50 (10,0*)	0,61 [0,39; 0,93]	<0,05	26 [14; 165]
Trwała progresja niesprawności – od ostatniego nawrotu choroby	[2][3] [4] [12]	70* (13,6)	98* (19,6)	0,70 [0,53; 0,92]	<0,05	17 [10; 75]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem potwierdzonej trwałej progresji niesprawności ruchowej trwającej 12 tygodni – redukcja ryzyka o 39%,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem potwierdzonej trwałej progresji niesprawności ruchowej od ostatniego nawrotu choroby – redukcja ryzyka o 30% [4], [12],

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Parametr NNT wyniósł odpowiednio 26 i 17, co oznacza, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 26 chorych nie dojdzie do trwałej progresji niesprawności ruchowej trwającej 12 tygodni,
- 17 chorych nie dojdzie do trwałej progresji niesprawności ruchowej od ostatniego nawrotu choroby,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Ogółem 55 pacjentów doświadczyło progresji niesprawności ruchowej związanej z nawrotem choroby, a 57 chorych doświadczyło progresji niesprawności ruchowej niezwiązanej z nawrotem choroby. Progresja niesprawności ruchowej występowała rzadziej u pacjentów w grupach badanych leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a, w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej otrzymującej placebo (brak danych liczbowych). Nasilenie nawrotów choroby było porównywalne między analizowanymi grupami [2]-[4], [12]. Ponadto, u około 90% pacjentów, u których stwierdzono trwałą progresję niesprawności ruchowej, odnotowano równocześnie pogorszenie w ≥ 1 systemie funkcjonalnym (ang. *Functional systems Scores*; FSS) w trakcie ostatniego nawrotu choroby. Pogorszenie obserwowano u 87% chorych w okresie 15 dni po ostatnim nawrocie choroby, najczęściej w systemie piramidowym (55,3%-55,7%) [4], [12].

W grupie badanej leczonej z zastosowaniem peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie odnotowano istotną statystycznie ($p=0,012$) redukcję odsetka pacjentów, u których wystąpiła trwała progresja niesprawności ruchowej z powodu niecałkowitego powrotu do zdrowia po nawrocie choroby, o 56%. Względą redukcję ryzyka trwałej progresji niesprawności ruchowej spowodowanej nawrotem choroby oszacowano na 30% w grupie leczonej peginterferonem beta-1a co 2 tygodnie. Leczenie peginterferonem beta-1a zwiększało prawdopodobieństwo powrotu pacjentów do zdrowia po nawrocie choroby [2]-[4], [12].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę subgrup w odniesieniu do progresji niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS z uwzględnieniem: liczby nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania, okresu od ostatniego nawrotu choroby, spełnienia kryteriów McDonald'a, wcześniejszego leczenia, oceny w skali EDSS, objętości zmian w obrazach T2-zależnych, obecności zmian po wzmocnieniu gadolinem, regionu geograficznego [29].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - progresji niesprawności ruchowej; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja pacjentów	Grupa kontrolna Placebo Proporcja pacjentów	HR [95% CI]^	Wartość p^
Liczba nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania				
≤2	0,05 [N=313]	0,10 [N=315]	0,48 [0,25; 0,91]	<0,05
3	0,05 [N=147]	0,10 [N=119]	0,52 [0,20; 1,33]	>0,05
≥4	0,22 [N=52]	0,13 [N=66]	1,75 [0,69; 4,44]	>0,05
Okres czasu od ostatniego nawrotu choroby				
≤4 miesięcy	0,06 [N=273]	0,08 [N=227]	0,80 [0,41; 1,55]	>0,05
>4 miesięcy	0,07 [N=239]	0,14 [N=223]	0,49 [0,27; 0,91]	<0,05
Spełnienie kryteriów McDonald'a				
1.	0,06 [N=450]	0,11 [N=445]	0,57 [0,35; 0,92]	<0,05
2., 3. lub 4.	0,11 [N=62]	0,10 [N=55]	0,99 [0,30; 3,29]	>0,05
Wcześniejsze leczenie stwardnienia rozszianego				
nie	0,06 [N=423]	0,11 [N=414]	0,49 [0,30; 0,82]	<0,05
tak	0,12 [N=89]	0,08 [N=86]	1,75 [0,62; 4,94]	>0,05
Ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS				
<4 punktów	0,07 [N=423]	0,10 [N=432]	0,65 [0,40; 1,06]	>0,05
≥4 punktów	0,07 [N=89]	0,15 [N=68]	0,44 [0,15; 1,30]	>0,05
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych				
≤ mediany	0,08 [N=259]	0,08 [N=249]	0,87 [0,46; 1,64]	>0,05
> mediany	0,06 [N=252]	0,12 [N=248]	0,48 [0,25; 0,93]	<0,05
Zmiany po wzmocnieniu gadolinem				
Brak	0,07 [N=334]	0,09 [N=296]	0,78 [0,44; 1,39]	>0,05
Obecne	0,06 [N=176]	0,12 [N=201]	0,50 [0,24; 1,04]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Proporcja pacjentów	Grupa kontrolna Placebo Proporcja pacjentów	HR [95% CI]^	Wartość p^
Region geograficzny				
1	0,22 [N=60]	0,19 [N=55]	0,89 [0,39; 2,07]	>0,05
2 (wschodnia Europa)	0,04 [N=355]	0,09 [N=354]	0,49 [0,26; 0,93]	<0,05
3	0,07 [N=97]	0,12 [N=91]	0,60 [0,22; 1,65]	>0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. Region 1 – Indie, region 3 – Ameryka Północna, Europa zachodnia, reszta świata.

Podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem progresji niesprawności ruchowej:

- w subpopulacji pacjentów z ≤ 2 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
 - w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły > 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
 - w subpopulacji pacjentów spełniających 1. kryterium McDonald'a,
 - w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu stwardnienia rozсіяnego,
 - w subpopulacji pacjentów, których zmiany w obrazach T2-zależnych były $>$ mediany,
 - w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 2. (wschodnia Europa),
- w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Ponadto, analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia niesprawności ruchowej:**

- w subpopulacji pacjentów z 3 lub z ≥ 4 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
 - w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły ≤ 4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
 - w subpopulacji pacjentów spełniających 2., 3. lub 4. kryterium McDonald'a,
 - w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych z powodu stwardnienia rozсіяnego,
 - w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali < 4 lub ≥ 4 punktów w skali EDSS,
 - w subpopulacji pacjentów, których zmiany w obrazach T2-zależnych były \leq mediany,
 - w subpopulacji pacjentów, u których brak zmian lub zmiany są obecne po wzmocnieniu gadolinem,
 - w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 1. i 3.,
- w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 15. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia [95% CI] N=457	Grupa kontrolna Placebo Średnia [95% CI] N=476	MR [95% CI]^	Wartość p^
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach	3,6 [3,1; 4,2]	10,9 [9,6; 12,5]	0,33 [0,27; 0,40]	<0,0001
Liczba nowych aktywnych zmian	3,76 [3,2; 4,2]	11,2 [9,8; 12,7]	0,33 [0,27; 0,40]	<0,0001

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [1]. MR (ang. *Mean Ratio*) – średni stosunek, oszacowany w oparciu o model negatywnej regresji dwumianowej z uwzględnieniem obszaru i liczby zmian w obrazach T2-zależnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą liczbą:

- nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych o 67%,
 - nowych aktywnych zmian o 67% [95% CI: 60%; 73%],
- w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Tabela 16. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia ± SE (SD*) [N=457]	Grupa kontrolna Placebo Średnia ± SE (SD*) [N=476]	MD [95% CI]^* % redukcja [95% CI]^	Wartość p
Liczba hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach	1,8 ± 0,20 (4,28) [N=457]	3,8 ± 0,31 (6,76) [N=476]	-2,00 [-2,73; -1,27]* 53 [37,6; 64,9]^	<0,05* <0,0001^
Objętość hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach	0,32 ± 0,045 (0,96) [N=457]	0,54 ± 0,052 (1,13) [N=476]	-0,22 [-0,35; -0,09]*	<0,05* <0,0001^
Objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach	-0,26 ± 0,078 (1,67) [N=457]	0,77 ± 0,115 (2,51) [N=476]	-1,03 [-1,45; -0,61]*	<0,05* <0,0001^
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem	0,2 ± 0,05 (1,07) [N=457]	1,4 ± 0,17 (3,71) [N=477]	-1,2 [-1,55; -0,85]* 86 [77,6; 90,1]^	<0,05* <0,0001^
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem	-0,13 ± 0,021 (0,45) [N=457]	0,06 ± 0,057 (1,24) [N=477]	-0,19 [-0,31; -0,07]*	<0,05* <0,0001^

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [1]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy, SE przeliczone na SD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją:

- liczby hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych o 53% oraz objętości hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- objętości nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
- liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem o 86% oraz objętości zmian po wzmocnieniu gadolinem,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia zmiana	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana	MD*	Wartość p [^]
Objętość hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach [cm ³]	-0,258	0,775	-1,033	<0,0001
Objętość hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach [cm ³]	0,315	0,543	-0,228	<0,0001
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem [cm ³]	-0,128	0,059	-0,187	<0,0001

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją w objętości:

- hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych,
- hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych,
- zmian po wzmocnieniu gadolinem,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Tabela 18. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - ocena radiologiczna; okres obserwacji 24 i 48 tygodni [21a].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia zmiana	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana	MD	Wartość p [^]
Objętość zmian w T2-zależnych obrazach [cm ³]	24	-0,22 [N=457]	0,34 [N=476]	Bd	<0,0001
	48	-0,26 [N=457]	0,77 [N=476]	Bd	<0,0001
Objętość hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach [cm ³]	24	0,18 [N=457]	0,29 [N=476]	Bd	=0,0002
	48	0,54 [N=457]	0,32 [N=476]	Bd	<0,0001

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [21a].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zastosowanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) zredukowało objętość: zmian w obrazach T2-zależnych oraz hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach, po upływie 24 i 48 tygodni obserwacji [21].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 24 tygodnie [21], 48 tygodni [21], [22].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Peginterferon beta-1a %	Grupa kontrolna Placebo %	RB [95% CI] (NNT)	Wartość p [^]
Redukcja liczby nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach vs placebo	24	61	bd	bd	<0,0001
	48	67	bd	bd	<0,0001
Redukcja liczby nowych hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach vs placebo	24	43	bd	bd	<0,0001
	48	53	bd	bd	<0,0001
Redukcja liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem vs placebo	24	81	bd	bd	<0,0001
	48	86	bd	bd	<0,0001
Redukcja liczby nowych aktywnych zmian vs placebo	24	61	bd	bd	<0,0001
	48	67	bd	bd	<0,0001

[^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [21], [22]. Bd – brak danych. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Zastosowanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) zredukowało liczbę: nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach, nowych hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach, zmian po wzmocnieniu gadolinem i nowych aktywnych zmian, w porównaniu do placebo, po upływie 24 i 48 tygodni obserwacji [21].

Liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych uległa dalszej redukcji w 2. roku leczenia w porównaniu do wyników uzyskanych w 1. roku leczenia u pacjentów przyjmujących peginterferon beta-1a co 2 tygodnie [6]-[7].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę subgrup w odniesieniu do liczby nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych z uwzględnieniem: liczby nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania, okresu od ostatniego nawrotu choroby, spełnienia kryteriów McDonald'a, wcześniejszego leczenia, oceny w skali EDSS, objętości zmian w obrazach T2-zależnych, obecności zmian po wzmocnieniu gadolinem, regionu geograficznego [29].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia ± SD	Grupa kontrolna Placebo Średnia ± SD	% redukcja [95% CI]^	Wartość p^
Liczba nawrotów choroby na rok przed włączeniem do badania				
≤2	4,1 ± 8,8 [N=285]	12,8 ± 19,4 [N=303]	65,8 [56,3; 73,3]	<0,05
3	3,6 ± 7,5 [N=126]	12,8 ± 20,1 [N=112]	70,5 [56,6; 80,0]	<0,05
≥4	5,3 ± 9,8 [N=46]	16,2 ± 19,0 [N=61]	63,5 [39,7; 77,9]	<0,05
Okres czasu od ostatniego nawrotu choroby				
≤4 miesięcy	4,4 ± 8,9 [N=242]	14,7 ± 21,8 [N=263]	68,0 [58,5; 75,3]	<0,05
>4 miesięcy	3,8 ± 8,2 [N=215]	11,5 ± 16,1 [N=213]	65,0 [53,5; 73,7]	<0,05
Spełnienie kryteriów McDonald'a				
1.	4,2 ± 8,6 [N=402]	13,6 ± 19,9 [N=425]	67,2 [59,8; 73,3]	<0,05
2., 3. lub 4.	3,1 ± 8,1 [N=55]	10,6 ± 15,3 [N=51]	64,3 [35,8; 80,2]	<0,05
Wcześniejsze leczenie stwardnienia rozsianego				
nie	4,1 ± 8,8 [N=381]	12,7 ± 18,9 [N=393]	65,1 [56,9; 71,8]	<0,05
tak	3,8 ± 7,4 [N=76]	15,8 ± 21,9 [N=83]	75,3 [60,6; 84,5]	<0,05
Ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS				
<4 punktów	4,2 ± 9,0 [N=378]	13,5 ± 19,2 [N=413]	65,5 [57,7; 71,9]	<0,05
≥4 punktów	3,4 ± 6,1 [N=79]	11,8 ± 21,5 [N=63]	72,8 [52,5; 84,4]	<0,05
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych				
≤ mediany	2,3 ± 5,0 [N=231]	8,7 ± 15,9 [N=235]	68,7 [57,4; 77,0]	<0,05
> mediany	5,9 ± 10,8 [N=226]	17,8 ± 21,7 [N=239]	64,6 [54,8; 72,3]	<0,05
Zmiany po wzmocnieniu gadolinem				
Brak	2,3 ± 6,2 [N=297]	5,6 ± 8,9 [N=284]	60,1 [47,3; 69,8]	<0,05
Obecne	7,5 ± 11,0 [N=159]	24,7 ± 24,8 [N=190]	68,1 [60,0; 74,6]	<0,05
Region geograficzny				
1	3,0 ± 7,4 [N=55]	10,2 ± 12,9 [N=52]	61,8 [31,2; 78,7]	<0,05
2 (wschodnia Europa)	4,2 ± 8,1 [N=316]	14,3 ± 20,9 [N=337]	69,3 [61,5; 75,6]	<0,05
3	4,4 ± 10,5 [N=86]	11,1 ± 17,0 [N=87]	57,5 [32,9; 73,0]	<0,05

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. Region 1 – Indie, region 3 – Ameryka Północna, Europa zachodnia, reszta świata.

Podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych:

- w subpopulacji pacjentów z ≤2, 3 lub z ≥4 nawrotami choroby na rok przed włączeniem do badania,
- w subpopulacji pacjentów, u których upłynęły ≤4 lub >4 miesiące od ostatniego nawrotu choroby,
- w subpopulacji pacjentów spełniających 1., 2., 3. lub 4. kryterium McDonald'a,

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- w subpopulacji pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych z powodu stwardnienia rozsianego,
- w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali <4 lub ≥4 punktów w skali EDSS,
- w subpopulacji pacjentów, których zmiany w obrazach T2-zależnych były ≤mediany lub >mediany,
- w subpopulacji pacjentów, u których brak zmian lub zmiany są obecne po wzmocnieniu gadolinem,
- w subpopulacji pacjentów z regionu geograficznego 1., 2. lub 3., w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia % zmiana ± SD	Grupa kontrolna Placebo Średnia % zmiana ± SD	MD [95% CI]*	Wartość p
Atrofia mózgu	-0,721 ± 0,7531	-0,621 ± 0,8964	-0,10	0,0841 [^]
Współczynnik transferu magnetyzacji	-0,129 ± 1,6050 [N=314]	-0,382 ± 1,6103 [N=336]	0,25 [0,01; 0,50]	0,0438 [^] <0,05*

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [1]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. Bd – brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą procentową redukcją współczynnika transferu magnetyzacji,
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w odniesieniu do atrofii mózgu, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – roczny wskaźnik rzutów choroby oraz liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych [30] w okresie obserwacji 48 i 96 tygodni.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia [95% CI] [^]	Grupa kontrolna Placebo Średnia [95% CI] [^]
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)	48	0,230 [0,183; 0,291]	Bd
	96	0,178 [0,136; 0,233]	Bd
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych	48	1,9	Bd
	96	4,1	Bd

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [30]. Bd – brak danych

W podsumowaniu badania ADVANCE [30] przedstawiono także wyniki dotyczące oceny długoterminowej skuteczności peginterferonu beta-1a. Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania zostali przydzieleni do grupy przyjmującej placebo w drugim roku trwania badania rozpoczęli leczenie peginterferonem beta-1a. Natomiast pacjenci przyjmujący peginterferon beta-1a od początku trwania badania kontynuowali leczenie. Skuteczność oceniano na podstawie rocznego wskaźnika rzutów choroby oraz liczby nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, po pierwszym oraz po drugim roku leczenia. Na podstawie informacji przedstawionych w referencji [30] stwierdzono, że w przypadku rocznego wskaźnika rzutów choroby obserwowano ciągłą redukcję wskaźnika, który po pierwszym roku leczenia wynosił 0,230 (95% CI: 0,183–0,291), a po dwóch latach leczenia obniżył się do 0,178 (95% CI: 0,136–0,233). Odnotowano także istotnie mniejszą liczbę nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po 2 latach leczenia – 1,9 niż po roku podawania leku – 4,1. Dodatkowo, na podstawie przeprowadzonej analizy post-hoc, której wyniki przedstawiono w podsumowaniu badania ADVANCE [30] stwierdzono wyższą skuteczność peginterferonu beta-1a u pacjentów którzy przyjmowali lek od początku trwania badania, a skutecznością obserwowaną u pacjentów początkowo zakwalifikowanych do grupy przyjmującej placebo (redukcja ARR o 37%, redukcja częstości nawrotów choroby o 39%, redukcja ryzyka trwałej niesprawności ruchowej utrzymującej się przez 12 tygodni o 33% oraz utrzymującej się przez 24 tygodnie o 41%).

W ramach badania o akronimie ADAVANCE [1]-[31] przeprowadzono analizę post-hoc w celu oceny odsetka pacjentów, u których nie wykazano aktywności choroby (ang. *Freedom from Measured Disease Activity*; FMDA), mierzonej:

- w badaniu MRI – brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w 24. i w 48. tygodniu oraz brak nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w 48. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych,
- klinicznie – brak nawrotów choroby lub potwierdzona trwająca 12 tygodni progresja niesprawności ruchowej po 48 tygodniach,
- w badaniu MRI i klinicznie [5].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – brak aktywności choroby; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RB [95% CI]* OR^	Wartość p	NNT [95% CI]*
FMDA w oparciu o badanie MRI	[5] [29]	209* (40,9)	96* (19,1)	2,13 [1,73; 2,62]	<0,0001^ <0,05*	5 [4; 7]
FMDA w oparciu o kryteria kliniczne	[5] [29]	406* (79,3)	342* (68,4)	1,16 [1,08; 1,25]	<0,0001^ <0,05*	10 [7; 19]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RB [95% CI]* OR [^]	Wartość p	NNT [95% CI]*
FMDA (ogółem)	[5] [29]	174* (33,9)	76* (15,1)	OR=2,89 [^] 2,24 [1,76; 2,84]	<0,0001 [^] <0,05*	6 [5; 8]
Brak nawrotów choroby	[29]	422* (82,4)	358* (71,6)	1,15 [1,08; 1,23]	<0,0001 [^] <0,05*	10 [7; 18]
Brak progresji niesprawności	[29]	481* (93,9)	450* (90,0)	1,04 [1,01; 1,08]	0,0220 [^] <0,05*	26 [14; 165]
Brak zmian w obrazach T2-zależnych	[29]	209* (40,9)	96* (19,1)	2,13 [1,73; 2,62]	<0,0001 [^] <0,05*	5 [4; 7]
Brak zmian po wzmocnieniu gadolinem	[29]	412* (80,5)	236* (47,2)	1,70 [1,54; 1,89]	<0,0001 [^] <0,05*	4 [3; 4]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. [^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [5], [29].

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym odsetkiem pacjentów, u których nie wykazano:**

- **aktywności choroby** mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI,
- **aktywności choroby** mierzonej w oparciu o kryteria kliniczne,
- **aktywności choroby** mierzonej w oparciu o wyniki badania MRI i kryteria kliniczne,
- **nawrotów choroby,**
- **progresji niesprawności ruchowej** ocenianej w skali EDSS,
- **zmian w obrazach T2-zależnych,**
- **zmian po wzmocnieniu gadolinem,**

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 5 chorych nie zostanie wykazana aktywność choroby mierzona w oparciu o wyniki badania MRI,
- 10 chorych nie zostanie wykazana aktywność choroby mierzona w oparciu o kryteria kliniczne,
- 6 chorych nie zostanie wykazana aktywność choroby mierzona w oparciu o wyniki badania MRI i kryteria kliniczne,
- 10 chorych nie wystąpią nawroty choroby,
- 26 chorych nie wystąpi progresja niesprawności ruchowej,
- 5 chorych nie wystąpią zmiany w obrazach T2-zależnych,
- 4 chorych nie wystąpią zmiany po wzmocnieniu gadolinem,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Tabela 24. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – brak aktywności choroby [5].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a	Grupa kontrolna Placebo	OR [^] [95% CI]*	Wartość p [^]
Wyniki badania MRI i kryteria kliniczne	Bd	Bd	3,10	<0,01
Wyniki badania MRI	Bd	Bd	3,29	<0,02

[^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [5], Bd - brak danych.

Podobne wyniki uzyskano analizując minimalną aktywność choroby w badaniu MRI, zdefiniowaną jako brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w 24. i w 48. tygodniu oraz ≥ 1 nowa lub nowo powiększona zmiana w obrazach T2-zależnych w 48. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych [5]. Jednak w referencji [5] nie podano szczegółowych danych liczbowych dotyczących tego punktu końcowego, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy skuteczności w tym zakresie. Przeprowadzona przez autorów badania ADVANCE analiza wykazała **istotnie statystycznie lepsze wyniki w grupie badanej przyjmującej peginterferon beta-1a dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w zakresie oceny minimalnej aktywności choroby w oparciu o:**

- wyniki badania MRI i kryteria kliniczne (OR=3,10, p<0,01),
- wyniki badania MRI (OR=3,29, p<0,02) [5].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – stan sprawności pacjentów oceniany za pomocą skali MSFC; okres obserwacji 48 tygodni [23a].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia zmiana ±SD N=442	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana ±SD N=456	MD [^] [95% CI]*	Wartość p
Stan sprawności pacjentów**	0,041 ± 0,39	-0,023 ± 0,66	0,06 [-0,007; 0,14]	p>0,05 p=0,22 [^]

*Obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. **Stan sprawności pacjentów oceniany za pomocą skali MSFC względem wartości początkowych w 48. tygodniu badania. [^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [23a].

Na podstawie informacji przedstawionych w referencji [23] stwierdzono, że średnia zmiana oceny pacjentów w złożonej skali stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*; MSFC) względem wartości początkowych w 48. tygodniu obserwacji **nie wykazała istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** między grupą chorych leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo [23].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 26. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena jakości życia; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a Średnia zmiana [95% CI - bd] N=512	Grupa kontrolna Placebo Średnia zmiana [95% CI] N=500	MD [95% CI]^	Wartość p^
Ocena w skali SF-12 – ocena fizyczna	[8][29]	-0,55	-3,64 [-5,18; -2,09]	-3,09 [-0,66; -5,51]	0,0126
Ocena w skali EQ-5D	[8][29]	0,00	-0,10 [-0,15; -0,06]	0,10 [0,04; 0,17]	0,0024
Ocena w skali EQ-5D VAS	[8][29]	0,75	-8,83 [-13,00; -4,65]	9,58 [2,64; 16,54]	0,0068

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [8], [29]. Bd - brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym pogorszeniem oceny stanu fizycznego w skali SF-12,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym pogorszeniem oceny jakości życia ocenianej w skali EQ-5D,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą oceny jakości życia w skali EQ-5D VAS,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [8].

Ponadto, ocena jakości życia pacjentów w skali EQ-5D VAS wykazała, że chorzy z grupy leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie osiągnęli istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę 2,06 [95% CI: 0,58; 3,54] w 48. tygodniu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych. W grupie kontrolnej otrzymującej placebo nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian w 48. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych [8].

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między porównywanymi grupami w odniesieniu do zmian w jakości życia w 48. tygodniu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych [8].

Ocena jakości życia pacjentów w skali MSIS-29 wykazała:

- istotne statystycznie ($p < 0,05$) pogorszenie stanu fizycznego pacjentów z grupy kontrolnej otrzymującej placebo 1,24 [95% CI: 0,05; 2,44],
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) zmian stanu fizycznego pacjentów z grupy badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie 0,08 [95% CI: -1,10; 1,27],

w 48. tygodniu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych [8].

Ocena jakości życia pacjentów w skali MSIS-29 wykazała również **istotną statystycznie ($p < 0,05$) poprawę stanu psychicznego** pacjentów:

- z grupy kontrolnej otrzymującej placebo -2,17 [95% CI: -3,63; -0,70],
- z grupy badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie -2,06 [95% CI: -3,58; -0,53],

w 48. tygodniu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych [8].

Tabela 27. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena jakości życia; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy		Ref.	Ocena w skali MSIS-29 Stan fizyczny Współczynnik beta [95% CI]^	Ocena w skali MSIS-29 Stan psychiczny Współczynnik beta [95% CI]^
Leczenie	Peginterferon beta-1a co 2 tygodnie vs placebo	[8][11]	-0,51 [-1,67; 0,66]	0,91 [-0,63; 2,45]
Liczba nawrotów choroby		[8][11]	3,53 [2,62; 4,44]	1,72 [0,50; 2,94]
Czas od ostatniego nawrotu choroby	<29 vs 30+ dni	[8][11] [29]	5,32 [3,61; 7,02]	9,95 [6,46; 13,45]
Progresja niesprawności przed oceną	tak vs nie	[8][11] [29]	6,04 [3,45; 8,63]	3,54 [1,16; 5,91]
Leczenie i progresja niesprawności	Peginterferon beta-1a co 2 tygodnie vs placebo	[8] [29]	-4,16 [-8,20; -0,11]	-
Leczenie i ostatni nawrót choroby <29 dni od oceny	Peginterferon beta-1a co 2 tygodnie vs placebo	[8][11] [29]	-	-6,41 [-12,23; -0,59]

^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [8], [11], [29].

W grupie kontrolnej otrzymującej placebo progresja niesprawności ruchowej związana była z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym pogorszeniem oceny stanu fizycznego** w skali MSIS-29 o 6,04 punktu. Ten negatywny wpływ został **istotnie statystycznie ($p = 0,044$) zredukowany** o 4,16 punktu w grupie badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie (pogorszenie o 1,88 punktu) [8], [29].

Szybszy nawrót choroby (≤ 29 dni) był związany z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym pogorszeniem oceny stanu psychicznego** w skali MSIS-29 o 9,95 punktu w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Ponownie, ten negatywny wpływ został **istotnie statystycznie ($p = 0,0309$) zredukowany** o 6,41 punktu w grupie badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie (pogorszenie o 3,54 punktu) [8], [11], [29].

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** między pacjentami z grupy badanej leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie, a chorymi z grupy kontrolnej

otrzymującej placebo ($p=0,2467$), w odniesieniu do zmian w jakości życia w zakresie stanu fizycznego oraz stanu psychicznego w 48. tygodniu obserwacji [8], [11].

Analiza wykazała, że działania niepożądane występujące w trakcie leczenia, takie jak: objawy grypopodobne i stany w miejscu iniekcji, **nie wpływały istotnie statystycznie** ($p>0,05$) na ocenę jakości życia pacjentów w skali MSIS-29 [8], [29]. Jedynie działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. nasilenia miały istotny wpływ na pogorszenie jakości życia ocenianej w części dotyczącej stanu psychicznego kwestionariusza SF-12 [29].

Analiza wykazała, że nawroty choroby (ich liczba i krótki okres czasu od ostatniego nawrotu) oraz trwała progresja niesprawności ruchowej, były głównymi czynnikami wpływającymi na klinicznie istotne pogorszenie stanu fizycznego oraz stanu psychicznego pacjentów ocenianego w skali MSIS-29, w okresie 48 tygodni obserwacji [8], [9], [11], [29].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę post hoc klinicznie znaczącego pogorszenia stanu fizycznego (ang. *Clinically Meaningful Physical Deterioration*; CMPD) pacjentów, zdefiniowanego jako pogorszenie o $\geq 7,5$ punktu względem wartości początkowych oceny w skali MSIS-29 [29].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - klinicznie znaczące pogorszenie stanu fizycznego; okres obserwacji 48 tygodni [29].

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tygodnie]	Grupa badana Peginterferon beta-1a n (%) N=512	Grupa kontrolna Placebo n (%) N=500	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
CMPD - ocena w skali MSIS-29	12	92* (18)	100* (20)	0,90 [0,70; 1,16]	>0,05	-
	24	102* (20)	110* (22)	0,91 [0,71; 1,15]	>0,05	-
	48	102* (20)	130* (26)	0,77 [0,61; 0,96]	<0,05	17 [9; 112]

^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [29]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym odsetkiem pacjentów z klinicznie istotnym pogorszeniem stanu fizycznego ocenianego w skali MSIS-29 w 48. tygodniu leczenia** (parametr NNT wyniósł 17, co oznacza, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na 17 chorych nie dojdzie do klinicznie istotnego pogorszenia stanu fizycznego ocenianego w skali MSIS-29 w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni),

- **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie klinicznie istotnego pogorszenia stanu fizycznego ocenianego w skali MSIS-29 w 12. oraz w 24. tygodniu leczenia.**

Wykonano także analizę regresji logistycznej (z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego), aby ocenić wpływ leczenia i czynników predykcyjnych (początkowych oraz zależnych od czasu), a także interakcji pomiędzy nimi, na ryzyko wystąpienia klinicznie znaczącego pogorszenia stanu fizycznego (CMPD) pacjentów. CMPD definiowano jako pogorszenie o $\geq 7,5$ punktu oceny w skali MSIS-29 oraz o ≥ 6 punktu oceny stanu fizycznego w skali SF-12 względem wartości początkowych. Wystąpienie ostatniego nawrotu choroby było istotnie związane z 4,1 (95%CI: 2,1; 7,8) i 3,4 (95%CI: 1,8; 6,7) razy większym ryzykiem wystąpienia CMPD ocenianym odpowiednio w skali MSIS-29 i SF-12. Istotny wzrost ryzyka wystąpienia CMPD stwierdzono w przypadku potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej u pacjentów przyjmujących placebo, natomiast nie stwierdzono istotności statystycznej w przypadku wpływu tego czynnika na ryzyko wystąpienia CMPD pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a. Podobnie nie wykazano wpływu efektów zastosowanego leczenia (peginterferon beta-1a vs placebo) na wystąpienie klinicznie znaczącego pogorszenia stanu fizycznego pacjentów [10].

Główne czynniki ryzyka wpływające na klinicznie znaczące pogorszenie stanu fizycznego (CMPD) pacjentów przedstawiono poniżej, najważniejszymi z nich okazały się nawroty choroby oraz progresja niesprawności ruchowej [29].

Czynniki wpływające istotnie statystycznie ($p < 0,05$) na stan fizyczny pacjentów oceniany w skali MSIS-29 obejmują:

- czas (wizyty) OR=1,01 [95% CI: 1,00; 1,02],
- wiek OR=1,06 [95% CI: 1,04; 1,08],
- skumulowaną liczbę nawrotów choroby od momentu randomizacji OR=2,19 [95% CI: 1,59; 3,01],
- ostatni nawrót choroby <29 dni od oceny OR=4,07 [95% CI: 2,14; 7,75],
- potwierdzoną progresję niesprawności ruchowej w grupie otrzymującej placebo OR=4,20 [95% CI: 1,76; 10,05],

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Czynniki nie wpływające istotnie statystycznie ($p > 0,05$) na stan fizyczny pacjentów oceniany w skali MSIS-29 obejmują:

- początkowy stan fizyczny OR=0,99 [95% CI: 0,98; 1,00],
- wynik porównania peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie vs placebo OR=0,84 [95% CI: 0,56; 1,25],
- potwierdzoną progresję niesprawności ruchowej w grupie otrzymującej peginterferon beta-1a podawany co 2 tygodnie OR=2,93 [95% CI: 0,95; 9,02],

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [29].

Ponadto, analiza wykazała, że powyższe czynniki ryzyka uzyskały niższe wartości w grupie badanej leczonej peginterferonem beta-1a niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [29].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W PORÓWNANIU DO PLACEBO - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej do badania o akronimie ADVANCE [1] i raportu dostarczonego przez Zamawiającego opracowanie [29], które uzupełniono wynikami pochodzącymi z doniesień konferencyjnych [6]-[7], [14]-[17], [24]-[25] dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni i 2 lata, a także z publikacji przedstawiającej podsumowanie trwającego dwa lata badania ADVANCE [30].

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – działania niepożądane; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=512 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=500 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	[1]	481 (94)	417 (83)	1,13 [1,08; 1,18]	<0,05	NNH=10 [7; 15]
Działania niepożądane ogółem z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego	[1]	477 (93)	394 (79)	1,18 [1,13; 1,25]	<0,05	NNH=7 [6; 10]
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[1]	459 (90)	266 (53)	1,69 [1,55; 1,84]	<0,05	NNH=3 [3; 4]
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu	[1]	25 (5)	7 (1)	3,49 [1,56; 7,83]	<0,05	NNH=29 [18; 71]
Grypopodobna choroba prowadząca do rezygnacji z udziału w badaniu	[1]	4 (<1)	0 (0)	Peto OR=7,26 [1,02; 51,70]	<0,05	NNH=128 [51; 6613]
Zgony	[1]	1 (<1)	2 (<1)	0,49 [0,06; 3,72]	>0,05	-
Poważne działania niepożądane	[1]	90 (18)	53 (11)	1,66 [1,21; 2,27]	<0,05	NNH=15 [9; 37]
Ciężkie działania niepożądane ogółem	[1]	55 (11)	76 (15)	0,71 [0,51; 0,98]	<0,05	NNT=23 [12; 312]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=512 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=500 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Ciężkie działania niepożądane ogółem z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego	[1]	24 (5)	23 (5)	1,02 [0,59; 1,77]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane występujące u ≥ 2 pacjentów						
Nawrót stwardnienia rozsianego	[1]	35 (7)	57 (11)	0,60 [0,40; 0,89]	<0,05	NNT=22 [13; 97]
Gorączka Denga	[1]	1 (<1)	0 (0)	Peto OR=7,22 [0,14; 363,86]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1]	0 (0)	1 (<1)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,66]	>0,05	-
Zakażenie dróg moczowych	[1]	0 (0)	1 (<1)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,66]	>0,05	-
Inne (choroba krążków międzykręgowych, niedowład)	[1]	2 (<1)	0 (0)	Peto OR=7,23 [0,45; 115,80]	>0,05	-
Ciężkie zakażenia (ogółem)	[29]	3 (<1)	7 (1)	0,42 [0,12; 1,48]	>0,05	-
Działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów						
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	[1]	315 (62)	33 (7)	9,32 [6,69; 13,07]	<0,05	NNH=2 [2; 2]
Grypopodobna choroba	[1]	239 (47)	63 (13)	3,70 [2,90; 4,76]	<0,05	NNH=3 [3; 4]
Gorączka	[1]	228 (45)	76 (15)	2,93 [2,34; 3,69]	<0,05	NNH=4 [3; 5]
Ból głowy	[1]	224 (44)	165 (33)	1,33 [1,13; 1,56]	<0,05	NNH=10 [7; 21]
Zakażenia (ogółem)	[29]	171 (33)	196 (39)	0,85 [0,72; 1,003]	>0,05	-
Nawrót stwardnienia rozsianego	[1]	96 (19)	159 (32)	0,59 [0,47; 0,73]	<0,05	NNT=8 [6; 13]
Ból mięśni	[1]	97 (19)	30 (6)	3,16 [2,15; 4,66]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Dreszcze	[1]	88 (17)	23 (5)	3,74 [2,42; 5,81]	<0,05	NNH=8 [7; 12]
Ból w miejscu iniekcji	[1]	77 (15)	15 (3)	5,01 [2,95; 8,56]	<0,05	NNH=9 [7; 12]
Oslabienie	[1]	68 (13)	38 (8)	1,75 [1,20; 2,55]	<0,05	NNH=18 [11; 52]
Ból pleców	[1]	61 (12)	57 (11)	1,05 [0,75; 1,47]	>0,05	-
Świąd w miejscu iniekcji	[1]	68 (13)	6 (1)	11,07 [4,97; 24,78]	<0,05	NNH=9 [7; 11]
Zapalenie nosogardzieli	[1]	53 (10)	77 (15)	0,67 [0,48; 0,93]	<0,05	NNT=20 [11; 108]
Zapalenie stawów	[1]	57 (11)	35 (7)	1,59	<0,05	NNH=25

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=512 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=500 n (%)	RR/ Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
				[1,07; 2,37]		[13; 167]
Zmęczenie	[1]	51 (10)	49 (10)	1,02 [0,70; 1,47]	>0,05	-
Ból w kończynach	[1]	44 (9)	49 (10)	0,88 [0,60; 1,29]	>0,05	-
Poszczególne działania niepożądane						
Nudności	[29]	44 (9)	31 (6)	1,39 [0,89; 2,15]	>0,05	-
Depresja	[29]	41* (8)	40* (8)	1,00 [0,66; 1,52]	>0,05	-
Ciężka depresja	[29]	1 (0,2*)	1 (0,2*)	0,98 [0,10; 9,34]	>0,05	-
Nowotwór	[29]	1 (0,2*)	1 (0,2*)	0,98 [0,10; 9,34]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (ogółem), poszczególnych ciężkich działań niepożądanych – nawrót stwardnienia rozsianego, poszczególnych działań niepożądanych – nawrotu stwardnienia rozsianego, zapalenia nosogardzieli,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem), działań niepożądanych (ogółem) z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, grypopodobnej choroby prowadzącej do rezygnacji z udziału w badaniu, poważnych działań niepożądanych (ogółem),
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia: zgonu, ciężkich działań niepożądanych (ogółem) z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych – gorączki Denga, zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych, innych (choroba krążków międzykręgowych, niedowład), ciężkich zakażeń (ogółem), poszczególnych działań niepożądanych – zakażeń (ogółem), bólu pleców, zmęczenia, bólu w kończynach, nudności, depresji, ciężkiej depresji, nowotworu,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Obliczenia parametru NNT wykazały, że **zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie, zamiast placebo**, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 23 chorych nie wystąpi ciężkie działanie niepożądane (ogółem),
- 22 chorych nie wystąpią poszczególne ciężkie działania niepożądane – nawrót stwardnienia rozsianego,
- 8 chorych nie wystąpi nawrót stwardnienia rozsianego,
- 20 chorych nie wystąpi zapalenie nosogardzieli,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego w dawce 125 µg co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 10 chorych wystąpi działanie niepożądane (ogółem),
- 7 chorych wystąpi działanie niepożądane (ogółem) z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego,
- 3 chorych wystąpi działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem,
- 29 chorych wystąpi działanie niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu,
- 128 chorych wystąpi grypopodobna choroba prowadząca do rezygnacji z udziału w badaniu,
- 15 chorych wystąpi poważne działanie niepożądane (ogółem),
- 2 chorych wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji,
- 3 chorych wystąpi grypopodobna choroba,
- 4 chorych wystąpi gorączka,
- 10 chorych wystąpi ból głowy,
- 8 chorych wystąpi ból mięśni,
- 8 chorych wystąpią dreszcze,
- 9 chorych wystąpi ból w miejscu iniekcji,
- 18 chorych wystąpi osłabienie,
- 9 chorych wystąpi świąd w miejscu iniekcji,
- 25 chorych wystąpi zapalenie stawów,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=507 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=499 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Liczba białych krwinek <3x10 ⁹ /L	[1]	34 (7)	5 (1)	6,69 [2,73; 16,49]	<0,05	18 [13; 29]
Liczba limfocytów	[1]	27 (5)	17 (3)	1,56	>0,05	-

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=507 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=499 n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
<0,8x10 ⁹ /L				[0,87; 2,81]			
Liczba granulocytów ≤1,0x10 ⁹ /L	[1]	5 (<1)	2 (<1)	2,46 [0,55; 10,96]	>0,05	-	
Stężenie hemoglobiny ≤100 g/L	[1]	18 (4)	21 (4)	0,84 [0,46; 1,55]	>0,05	-	
Liczba płytek krwi ≤100x10 ⁹ /L	[1]	6/506 (1)	3 (<1)	1,97 [0,54; 7,15]	>0,05	-	
ALT	>1xULN	[1]	251 (50)	129 (26)	1,92 [1,61; 2,28]	<0,05	5 [4; 6]
	≥3xULN	[1]	36 (7)	14 (3)	2,53 [1,40; 4,60]	<0,05	24 [15; 60]
	>5xULN	[1]	12 (2)	5 (1)	2,36 [0,88; 6,39]	>0,05	-
AST	>1xULN	[1]	166 (33)	73 (15)	2,24 [1,75; 2,87]	<0,05	6 [5; 8]
	≥3xULN	[1]	12 (2)	7 (1)	1,69 [0,69; 4,13]	>0,05	-
	>5xULN	[1]	3 (1)	3 (<1)	0,98 [0,23; 4,25]	>0,05	-
Obecność przeciwciał neutralizujących (NAbs)	[1]	4 (<1)	2 (<1)	1,97 [0,42; 9,16]	>0,05	-	
Obecność przeciwciał wiązących (BAbs)	[25]	41* (8)	10* (2)	4,04 [2,08; 7,88]	<0,05	17 [12; 29]	
Obecność przeciwciał przeciw peginterferonowi beta- 1a	[25]	35* (7)	25* (5)	1,38 [0,84; 2,26]	>0,05	-	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ULN (ang. *Upper Limit of Normal*) – powyżej górnej granicy normy. ALT – aminotransferaza alaninowa. AST- aminotransferaza asparaginianowa. NAbs (ang. *Neutralizing Antibodies*) – przeciwciała neutralizujące. BAbs (ang. *Binding Antibodies*) – przeciwciała wiążące.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie w grupie badanej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do zastosowania w grupie kontrolnej placebo, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem** wystąpienia potencjalnie klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak: redukcja liczby białych krwinek <3x10⁹/L, wzrost poziomu ALT przekraczający 1-krotnie górną granicę normy, wzrost poziomu ALT przekraczający co najmniej 3-krotnie górną granicę normy, wzrost poziomu AST przekraczający 1-krotnie górną granicę normy oraz obecność przeciwciał wiążących,
- **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia potencjalnie klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak: redukcja liczby limfocytów <0,8x10⁹/L, redukcja liczby granulocytów ≤1,0x10⁹/L, redukcja stężenia hemoglobiny ≤100 g/L, redukcja liczby płytek krwi ≤100x10⁹/L, poziom ALT przekraczający 5-

krotnie górną granicę normy, poziom AST przekraczający co najmniej 3-krotnie górną granicę normy, poziom AST przekraczający 5-krotnie górną granicę normy, obecność przeciwciał neutralizujących, obecność przeciwciał przeciw peginterferonowi beta-1a, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie peginterferonu beta-1a podawanego w dawce 125 µg co 2 tygodnie, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 pacjenta na:

- 18 chorych nastąpi redukcja liczby białych krwinek $<3 \times 10^9/L$,
- 5 chorych nastąpi wzrost poziomu ALT przekraczający 1-krotnie górną granicę normy,
- 24 chorych nastąpi wzrost poziomu ALT przekraczający co najmniej 3-krotnie górną granicę normy,
- 6 chorych nastąpi wzrost poziomu AST przekraczający 1-krotnie górną granicę normy,
- 17 chorych wystąpią przeciwciała wiążące,

w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni.

Większość odnotowanych działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Żaden ze zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1].

Działaniami niepożądanymi najczęściej prowadzącymi do rezygnacji z udziału w badaniu była choroba grypopodobna: w grupie leczonej peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie u $<1\%$ pacjentów [29].

Analiza wykazała, że ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniach krwi lub podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych zależało od dawki, przy czym większość przypadków zaburzeń nie była klinicznie istotna i nie wymagała przerwania leczenia. Nie odnotowano innych klinicznie istotnych zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych [24].

Miana przeciwciał neutralizujących oraz przeciwciał wiążących były niskie. Większość przypadków wykrycia przeciwciał w trakcie leczenia było przejściowymi reakcjami [25].

Po upływie 1 roku w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie 38,6% (59/153) pacjentów zgłosiło grypopodobne działania niepożądane, a 64,1% (98/153) pacjentów zgłosiło działania niepożądane w miejscu podania. Ponadto, w pierwszym roku leczenia 74,0% (94/127) chorych leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a doświadczyło grypopodobnych działań niepożądanych wymagających leczenia objawowego oraz 6,4% (13/203) chorych doświadczyło wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania wymagających leczenia objawowego. W grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie 2,0%

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



(3/153) pacjentów zaprzestało leczenia z powodu grypopodobnych działań niepożądanych, a 0,7% (1/153) chorych zaprzestało leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w miejscu podania. Analizy dokonano w okresie obserwacji wynoszącym 337 dni (mediana) [16].

Analiza stężenia neopteryny wykazała jej największy wzrost około 3 dni po podaniu peginterferonu beta-1a, a wyższe stężenie utrzymywało się 10-14 dni po podaniu każdej następnej dawki [17].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – działania niepożądane; okres obserwacji 96 tygodni [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Peginterferon beta-1a N=740 n (%)	Grupa kontrolna Placebo N=0
Działania niepożądane ogółem	699 (94)	-
Poważne działania niepożądane	152 (21)	-
Ciężkie działania niepożądane	120 (16)	-
Ciężkie zakażenia	13 (2)	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	41 (6)	-
Zaczerwienienia w miejscu iniekcji	470 (64)	-
Choroba grypopodobna	377 (51)	-
Gorączka	320 (43)	-
Ból głowy	308 (42)	-
Zakażenia	301 (41)	-
Nawrót stwardnienia rozsianego	185 (25)	-
Ból mięśni	140 (19)	-
Dreszcze	124 (17)	-
Ból w miejscu iniekcji	125 (17)	-
Oslabienie	97 (13)	-
Ból pleców	90 (12)	-
Świąd w miejscu iniekcji	108 (15)	-
Zapalenie nosogardzieli	92 (12)	-
Zapalenie stawów	81 (11)	-
Zmęczenie	87 (12)	-
Ból w kończynach	71 (10)	-
Nudności	73 (10)	-

Podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie wiąże się z ryzykiem wystąpienia: działań niepożądanych (ogółem; 699/740 (94%) chorych), działań niepożądanych

prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu (41/740 (6%) chorych), poważnych działań niepożądanych (ogółem; 152/740 (21%) chorych), ciężkich działań niepożądanych (ogółem; 120/740 (16%) chorych), ciężkich zakażeń (ogółem; 13/740 (2%) chorych) oraz poszczególnych działań niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów – zaczerwienienia w miejscu iniekcji (470/740 (64%) chorych), grypopodobnej choroby (377/740 (51%) chorych), gorączki (320/740 (43%) chorych), bólu głowy (308/740 (42%) chorych), zakażeń (ogółem; 301/740 (41%) chorych), nawrotu stwardnienia rozsianego (185/740 (25%) chorych), bólu mięśni (140/740 (19%) chorych), dreszczy (124/740 (17%) chorych), bólu w miejscu iniekcji (125/740 (17%) chorych), osłabienia (97/740 (31%) chorych), bólu pleców (90/740 (12%) chorych), świądu w miejscu iniekcji (108/740 (15%) chorych), zapalenia nosogardzieli (92/740 (12%) chorych), zapalenia stawów (81/740 (11%) chorych), zmęczenia (87/740 (12%) chorych), bólu w kończynach (71/740 (10%) chorych), nudności (73/740 (10%) chorych), w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [29], [30].

W trakcie 2 lat badania odnotowano 9 przypadków zgonów, z czego 4 wystąpiły w pierwszym roku leczenia, a 5 w drugim roku leczenia (3 zgony określono jako związane z zastosowanym leczeniem) [30].

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie - potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; okres obserwacji 96 tygodni [29].

Punkt końcowy		Grupa badana Peginterferon beta- 1a N=438 n (%)	Grupa badana Placebo w 1. roku badania i peginterferon beta-1a w 2. roku badania N=228 n (%)	Razem* N=666 n (%)
Liczba białych krwinek $<3 \times 10^9/L$		42 (10)	23 (10)	65 (9,8)
Liczba limfocytów $<0,8 \times 10^9/L$		35 (8)	13 (6)	48 (7,2)
Liczba granulocytów $\leq 1,0 \times 10^9/L$		4 (<1)	2 (<1)	6 (0,9)
Stężenie hemoglobiny ≤ 100 g/L		19 (4)	15 (7)	34 (5,1)
Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$		5 (1)	3 (1)	8 (1,2)
ALT	> 1xULN	162 (37)	111 (49)	273 (41,0)
	≥ 3 xULN	14 (3)	9 (4)	23 (3,5)
	> 5xULN	7 (2)	2 (<1)	9 (1,4)
AST	> 1xULN	119 (27)	72 (32)	191 (28,7)
	≥ 3 xULN	9 (2)	4 (2)	13 (2,0)
	> 5xULN	6 (1)	2 (<1)	8 (1,2)

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy. ULN (ang. *Upper Limit of Normal*) – powyżej górnej granicy normy. ALT – aminotransferaza alaninowa. AST- aminotransferaza asparaginianowa.

Podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie (grupa 438 pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a przez 2 lata i 228 chorych otrzymujących przez pierwszy rok placebo) wiąże się z ryzykiem wystąpienia potencjalnie klinicznie istotnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak: redukcja liczby białych krwinek $<3 \times 10^9/L$ (65/666 (9,8%) chorych), redukcja limfocytów $<0,8 \times 10^9/L$ (48/666 (7,2%) chorych), redukcja liczby granulocytów $\leq 1,0 \times 10^9/L$ (6/666 (0,9%) chorych), redukcja stężenia hemoglobiny ≤ 100 g/L (34/666 (5,1%) chorych), redukcja liczby płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ (8/666 (1,2%) chorych), wzrost poziomu ALT przekraczający 1-krotnie górną granicę normy (273/666 (41,0%) chorych), wzrost poziomu ALT przekraczający co najmniej 3-krotnie górną granicę normy (23/666 (3,5%) chorych), wzrost poziomu ALT przekraczający 5-krotnie górną granicę normy (9/666 (1,4%) chorych), wzrost poziomu AST przekraczający 1-krotnie górną granicę normy (191/666 (28,7%) chorych), wzrost poziomu AST przekraczający co najmniej 3-krotnie górną granicę normy (13/666 (2,0%) chorych), wzrost poziomu AST przekraczający 5-krotnie górną granicę normy (8/666 (1,2%) chorych), w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata [29].

W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata, stosowanie peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie było dobrze tolerowane przez pacjentów, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa były porównywalne z tymi uzyskanymi w pierwszym roku leczenia [6]-[7].

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – obecność przeciwciał w surowicy krwi; okres obserwacji 96 tygodni [14].

Punkt końcowy		Grupa badana Peginterferon beta-1a N=438 n (%)	Grupa badana Placebo w 1. roku badania i peginterferon beta-1a w 2. roku badania N=228 n (%)
Obecność przeciwciał neutralizujących (NAbs)	w 2. roku trwania badania	<1%	<1%
	po upływie 2 lat leczenia	18* (4%)	Bd
Obecność przeciwciał wiążących (BAbs)	w 2. roku trwania badania	4* (1%)	2* (1%)
	po upływie 2 lat leczenia	<1%	Bd
Obecność przeciwciał przeciw peginterferonowi beta-1a	w 2. roku trwania badania	<1%	7* (3%)
	po upływie 2 lat leczenia	9* (2%)	Bd

*Obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza obecności w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a w 2. roku trwania badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] wykazała, że była ona niska zarówno w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo, jak i w grupie chorych leczonych już 2 lata peginterferonem beta-1a. Częstość występowania przeciwciał wiążących oszacowano na 1%, a

5.1. Analiza efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym

5.2. . Analiza efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru



przeciwciał neutralizujących oszacowano na <1%. Natomiast, częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a oszacowano na: 3% w grupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo i <1% w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie. Miano przeciwciał neutralizujących oraz przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a było niskie. Po upływie 2 lat leczenia peginterferonem beta-1a podawanym co 2 tygodnie częstość występowania przeciwciał wiążących oszacowano na 4%, przeciwciał neutralizujących na <1%, a przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a na 2% [14]-[15].

Obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a nie wpłynęła znacząco na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo peginterferonu beta-1a [14]-[15], [25].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU

5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a z: interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub octanem glatirameru, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W PORÓWNANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU - PORÓWNANIE POŚREDNIE/ META-ANALIZA SIECIOWA

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie peginterferonu beta-1a względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ze względu na zbyt dużą heterogenność badań, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych, a dotyczących głównie czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych, nie przeprowadzono porównania pośredniego metodą Buchera. Porównanie takie byłoby obarczone dużym ryzykiem i co się z tym wiąże jego wyniki byłyby mało wiarygodne ze względu na istotne różnice w rozłożeniu czynników prognostycznych w analizowanych grupach pacjentów. Z tego względu ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej, ponieważ jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań klinicznych porównujących efektywność poszczególnych leków, na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach.

W ramach opracowania [32]-[34] przeszukanie przeprowadzono w bazach: *Medline*, *Medline in-process*, *Embase* i *CENTRAL* w okresie od 1960 roku do 27 marca 2014 roku. Dodatkowo, przeszukano bazy: ECTRIMS (ang. *European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis*), ACTRIMS (ang. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*), AAN (ang. *American Academy of Neurology*), ANA (ang. *American Neurological Association*), EFNS (ang. *European Federation of Neurological Societies*) w okresie od 2009 do 2013 roku oraz rejestry badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *metaRegister of Controlled Trials*) 6 maja 2014 roku i nieopublikowane dane dostarczone przez Biogen Idec [32]. Natomiast, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeszukania medycznych baz danych zaktualizowano. Strategię i wyniki przeszukania medycznych baz danych przedstawiono w Aneksie (rozdział 14.1.).

W ramach opracowania [32] przyjęto następujące kryteria włączenia badań:

- populacja: dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat), ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozсіяnym – postacią rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; RRMS i ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*; RMS), włączono również badania, w których $\geq 80\%$ pacjentów miało zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego,
- interwencja: zastosowanie peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru w zarejestrowanych dawkach,
- komparator: zastosowanie peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, placebo lub leczenia objawowego w zarejestrowanych dawkach,
- metodyka: badania randomizowane, zamaskowane lub otwarte, okres leczenia/ obserwacji >6 miesięcy,
- badania opublikowane w języku angielskim w okresie od 1960 roku do 27 marca 2014 roku w odniesieniu do medycznych baz danych i w okresie od 2009 roku do 2013 roku w przypadku doniesień konferencyjnych.

W trakcie przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i uwzględniono 16 badań:

- 1 randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31],
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1a z placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1b z placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176],
- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące octan glatirameru z placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1a z interferonem beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130],
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) z interferonem beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129],
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1a z octanem glatirameru – badanie o akronimie REGARD [131]-[133], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286],
- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące interferon beta-1b z octanem glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],

w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

Ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej pomiędzy peginterferonem beta-1a i wybranymi komparatorami: interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru, ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, populacji pacjentów, czasie trwania leczenia i obserwacji, analizowanych punktach końcowych (szczegóły patrz Aneks do niniejszego opracowania, rozdział 14.5. oraz opracowanie [32]).

Opracowanie przedstawiające wyniki meta-analizy sieciowej [32]-[34] opisano w 4 referencjach (1 publikacja pełnotekstowa [32], 2 doniesienia konferencyjne [33], [34]. Mając na uwadze fakt, że wartość dowodowa doniesień konferencyjnych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych, w niniejszym opracowaniu oparto się przede wszystkim na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowej [32].

5.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZŚCIANYM W PORÓWNIANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU [PORÓWNIANIE POŚREDNIE/ META-ANALIZA SIECIOWA]

Oszacowanie rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) w ramach meta-analizy sieciowej objęło 16 badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313], w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego (diagram przedstawiający uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

Tabela 34. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR).

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	ARR
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	Podwójnie zamaskowane	0,26
	placebo	500			0,40
MSCRG [35]-[73]	interferon beta-1a 30 µg	158	24	Podwójnie zamaskowane	0,67
	placebo	143			0,82
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	Podwójnie zamaskowane	0,94
	interferon beta-1a 44 µg	184			0,88
	placebo	187			1,32
BRAVO [109]-[120]	interferon beta-1a	447	24	Podwójnie zamaskowane	0,26
	placebo	450			0,34
IFNB MS [149]-[176]	interferon beta-1b	124	24	Podwójnie zamaskowane	0,84
	placebo	123			1,27

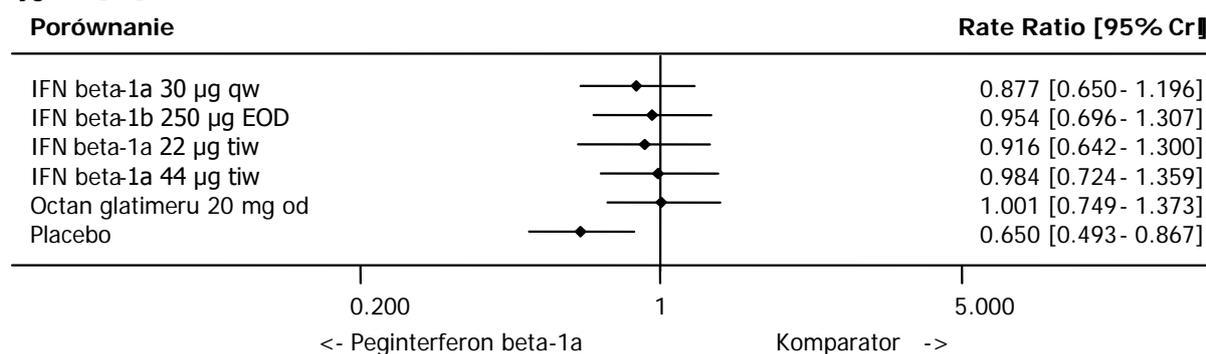
Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	ARR
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	Podwójnie zamaskowane	0,29
	placebo	363			0,38
Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269]	octan glatirameru	125	24	Podwójnie zamaskowane	0,59
	placebo	126			0,84
European/Canadian Glatiramer acetate [270]-[278]	octan glatirameru	119	9	Podwójnie zamaskowane	0,81
	placebo	120			1,21
Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281]	octan glatirameru	25	24	Podwójnie zamaskowane	0,34
	placebo	25			1,38
Etemadifar i wsp. 2006 [130]	interferon beta-1b	30	24	Pojedynczo zamaskowane	1,08
	interferon beta-1a 30 µg	30			0,95
	interferon beta-1a 44 µg	30			1,10
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	Pojedynczo zamaskowane	0,64
	interferon beta-1a 44 µg	338			0,54
Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]	interferon beta-1a 44 µg	55	24	Badanie otwarte	0,40
	interferon beta-1a 30 µg	55			0,50
	octan glatirameru	55			0,50
CombiRx [134]-[148]	interferon beta-1a	250	36	Podwójnie zamaskowane	0,16
	octan glatirameru	259			0,11
REGARD [131]-[133]	interferon beta-1a 44 µg	386	24	Badanie otwarte	0,30
	octan glatirameru	378			0,29
BECOME [287]-[296]	interferon beta-1b	36	24	Pojedynczo zamaskowane	0,37
	octan glatirameru	39			0,33

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	ARR
BEYOND [297]-[313]	interferon beta-1b	897	24	Podwójnie zamaskowane	0,36
	octan glatirameru	448			0,34

Wykres 1. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 36-260 tygodni [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:

- placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 35%,
- interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p > 0,05$) rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) o 5% w przypadku interferonu beta-1b oraz o 2%-12% w przypadku interferonu beta-1a (2% - interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień, 8% - interferon beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień, 12% - interferon beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień),
- octanu glatirameru wiąże się z podobnym (różnica nieistotna statystycznie, $p > 0,05$) rocznym wskaźnikiem rzutów choroby (ARR),

w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni [32].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości w odniesieniu do rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR) z uwzględnieniem: czasu trwania badania (≤ 1 rok i ≥ 2 lata), zamaskowania badania, wielkości próby [32]. Do meta-analizy sieciowej włączono:

- 14 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości w odniesieniu do ARR z uwzględnieniem czasu trwania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31],

interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],

- 9 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości w odniesieniu do ARR z uwzględnieniem zamaskowania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],
- 13 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości w odniesieniu do ARR, z uwzględnieniem wielkości próby: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],

w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszianego (diagramy przedstawiające uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

44 µg 3xtydzień, jeśli uwzględnione zostanie zamaskowanie badania - mniejsza redukcja jednak nieistotna statystycznie ($p>0,05$),

- octanu glatirameru wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p>0,05$) rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania oraz z mniejszą redukcją (również nieistotną statystycznie, $p>0,05$) rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), jeśli uwzględniona zostanie wielkość próby lub zamaskowanie badania, w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni [32].

Oszacowanie ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące w ramach meta-analizy sieciowej objęło 8 badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BEYOND [297]-[313], w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagram przedstawiający uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

Tabela 35. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące.

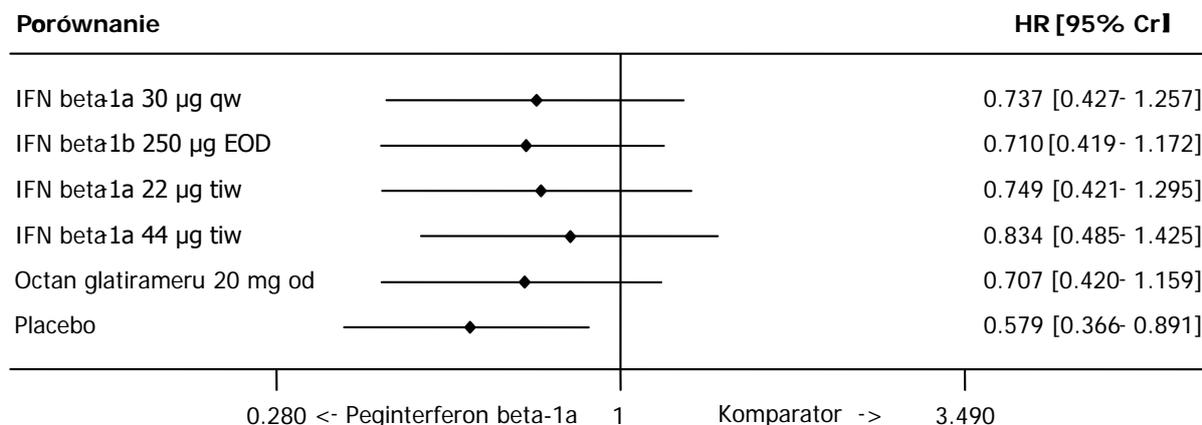
Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące [n]
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	Podwójnie zamaskowane	31
	placebo	500			50
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	Podwójnie zamaskowane	49
	interferon beta-1a 44 µg	184			47
	placebo	187			68
BRAVO [109]-[120]	interferon beta-1a	447	24	Podwójnie zamaskowane	47
	placebo	450			60
IFNB MS [149]-[176]	interferon beta-1b	124	24	Podwójnie zamaskowane	43
	placebo	123			56
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	Podwójnie zamaskowane	48
	placebo	363			52

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące [n]
Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269]	octan glatirameru	125	24	Podwójnie zamaskowane	27
	placebo	126			31
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	Pojedynczo zamaskowane	49
	interferon beta-1a 44 µg	339			43
BEYOND [297]-[313]	interferon beta-1b	897	24	Podwójnie zamaskowane	244
	octan glatirameru	448			92

Wykres 3. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące; okres obserwacji 48-260 tygodni [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące o 42%**,
- interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p > 0,05$) ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące (26% - interferon beta-1a w dawce 30 µg

1xtydzień, 25% - interferon beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień, 17% - interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień, 29% - interferon beta-1b i octan glatirameru), w okresie obserwacji wynoszącym 48-260 tygodni [32].

Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości w odniesieniu do ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące z uwzględnieniem: czasu trwania badania lub zamaskowania badania [32]. Do meta-analizy sieciowej włączono:

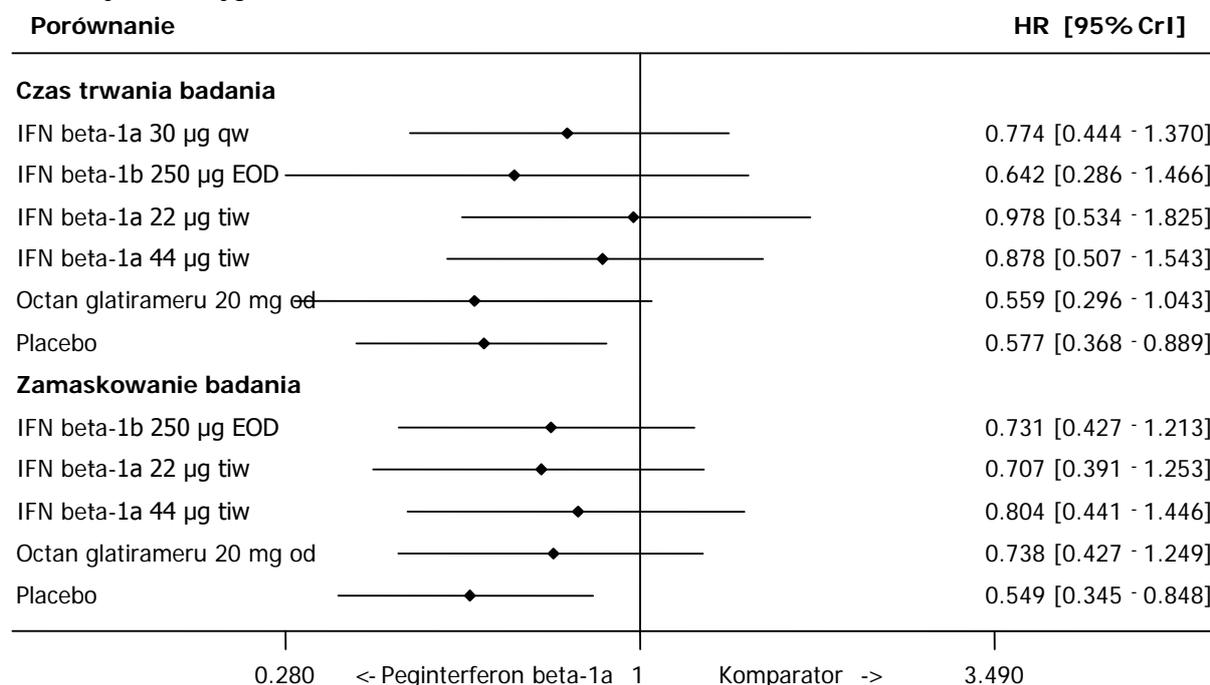
- 6 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129],
- 5 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BEYOND [297]-[313],

w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagramy przedstawiające uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wykres 4. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące, analiza wrażliwości z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania; okres obserwacji 48-260 tygodni [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Dodatkowe analizy wrażliwości wykazały, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- **placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące**, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania lub zamaskowanie badania,
- interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p > 0,05$) ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania lub zamaskowanie badania,

w okresie obserwacji wynoszącym 48-260 tygodni [32].

Oszacowanie ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy, w ramach meta-analizy sieciowej objęło 7 badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-

1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagram przedstawiający uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

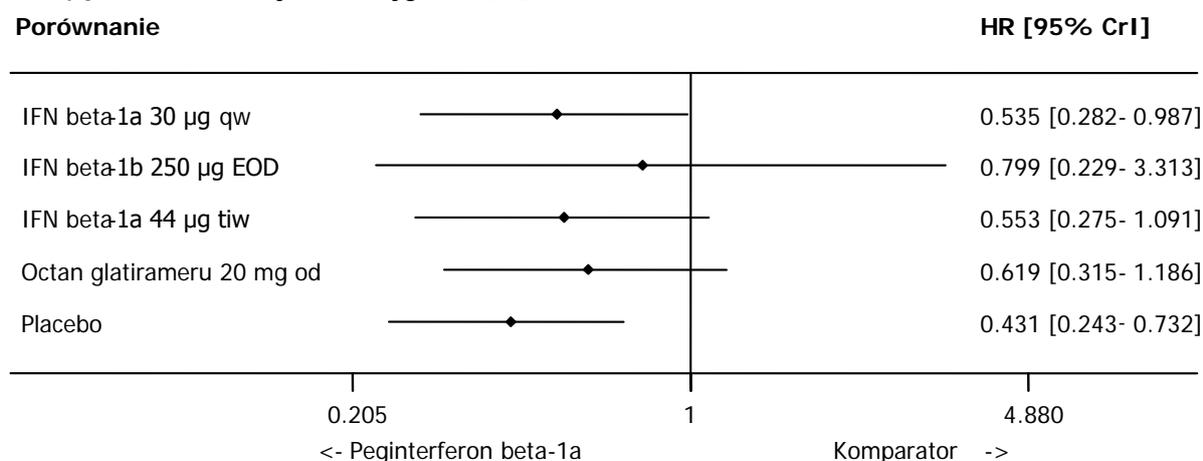
Tabela 36. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy.

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Liczba pacjentów z potwierdzoną progresją niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy [n]
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	24	Podwójnie zamaskowane	34
	placebo	500			57
MSCRG [35]-[73]	interferon beta-1a 30 µg	158	24	Podwójnie zamaskowane	35
	placebo	143			50
BRAVO [109]-[120]	interferon beta-1a	447	24	Podwójnie zamaskowane	35
	placebo	450			46
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	Podwójnie zamaskowane	34
	placebo	363			39
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	Pojedynczo zamaskowane	28
	interferon beta-1a 44 µg	338			20
REGARD [131]-[133]	interferon beta-1a 44 µg	386	24	Badanie otwarte	45
	octan glatirameru	378			33
BECOME [287]-[296]	interferon beta-1b	36	24	Pojedynczo zamaskowane	6
	octan glatirameru	39			4

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wykres 5. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy; okres obserwacji 48-104 tygodnie [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- **placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 57%,**
- **interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 46,5%,**
- interferonu beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień lub interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p > 0,05$) ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy (46% - interferon beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień, 45% - interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień, 20% - interferon beta-1b i 38% - octan glatirameru),

w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie [32].

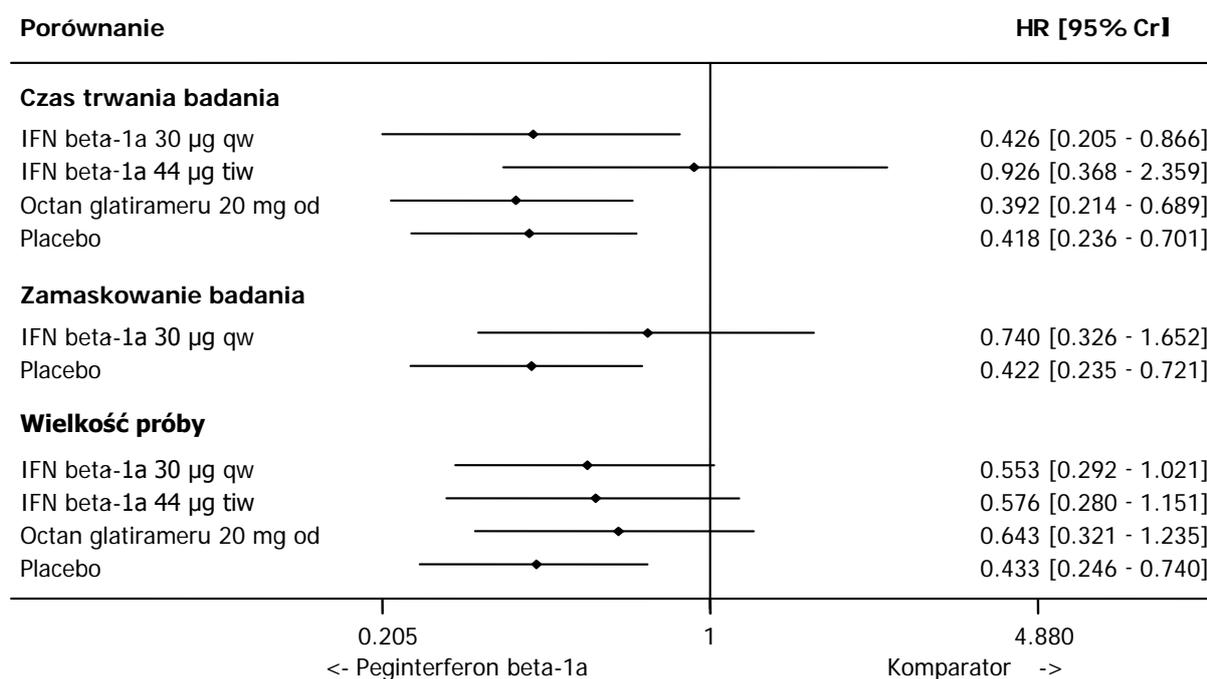
Dodatkowo, przeprowadzono analizę wrażliwości w odniesieniu do ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania lub wielkości próby [32]. Do meta-analizy sieciowej włączono:

- 4 badania kliniczne w zakresie analizy wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129],

- 2 badania kliniczne w zakresie analizy wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73],
- 6 badań klinicznych w zakresie analizy wrażliwości z uwzględnieniem wielkości próby: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie o akronimie REGARD [131]-[133],

w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagramy przedstawiające uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

Wykres 6. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy, analiza wrażliwości z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania, wielkości próby; okres obserwacji 48-104 tygodnie [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Dodatkowe analizy wrażliwości wykazały, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- **placebo** wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy**, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania lub zamaskowanie badania lub wielkość próby,
- **interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień** wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy**, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania (ale nie w przypadku zamaskowania badania lub wielkości próby),
- **octanu glatirameru** wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) **mniejszym ryzykiem wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy**, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania (ale nie w przypadku wielkości próby),
- **interferonu beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień** wiąże się z większą redukcją (jednak nieistotną statystycznie, $p > 0,05$) ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy, jeśli uwzględniony zostanie czas trwania badania lub wielkość próby, w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodni [32].

Oszacowanie rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w ramach meta-analizy sieciowej objęło 5 badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagram przedstawiający uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

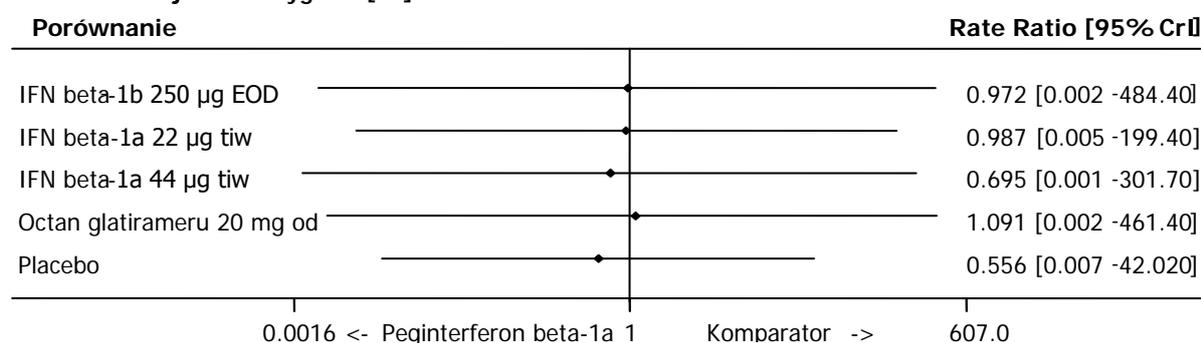
Tabela 37. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – **roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji**

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	Podwójnie zamaskowane	0,09
	placebo	500			0,17
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	Podwójnie zamaskowane	bd
	interferon beta-1a 44 µg	184			

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji
	placebo	187			
IFNB MS [149]-[176]	interferon beta-1b	124	24	Podwójnie zamaskowane	bd
	placebo	123			
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	Podwójnie zamaskowane	bd
	placebo	363			
European/Canadian Glatiramer acetate [270]-[278]	octan glatirameru	119	9	Podwójnie zamaskowane	bd
	placebo	120			

Bd-brak danych.

Wykres 7. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji; okres obserwacji 36-260 tygodni [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

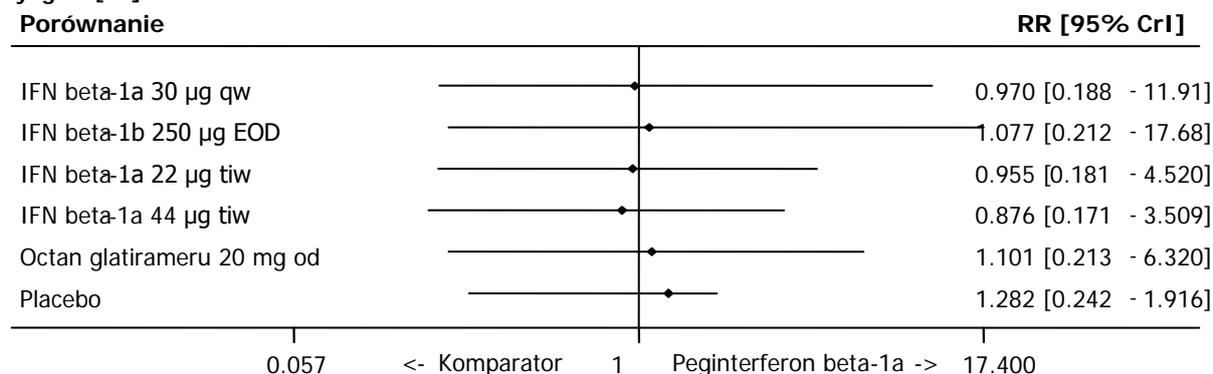
- placebo, interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b wiąże się z niższym rocznym wskaźnikiem nawrotów choroby wymagających hospitalizacji, ale nieistotnym statystycznie ($p>0,05$), o 44% w przypadku placebo, 1%-30% w przypadku interferonu beta-1a (1% - interferon beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień, 30% - interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień) i 3% w przypadku interferonu beta-1b,
- octanu glatirameru wiąże się z wyższym rocznym wskaźnikiem nawrotów choroby wymagających hospitalizacji o 9%, ale nieistotnym statystycznie ($p>0,05$), w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni [32].

Oszacowanie odsetka pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia w ramach meta-analizy sieciowej objęło 5 badań klinicznych: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (diagram przedstawiający uwzględnione porównania zamieszczono w Aneksie rozdział 14.9.) [32].

Tabela 38. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej – odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia.

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Zamaskowanie badania	Pacjenci bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia (%)
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	Podwójnie zamaskowane	34,0%
	placebo	500			15,0%
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	Podwójnie zamaskowane	37,0%
	interferon beta-1a 44 µg	184			45,0%
	placebo	187			22,0%
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	Podwójnie zamaskowane	2,0%
	placebo	363			2,0%
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	Pojedynczo zamaskowane	48,2%
	interferon beta-1a 44 µg	338			56,3%
BECOME [287]-[296]	interferon beta-1b	36	24	Pojedynczo zamaskowane	72,0%
	octan glatirameru	39			73,0%

Wykres 8. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – odsetek pacjentów bez nawrotów choroby; okres obserwacji 48-104 tygodnie [32].



CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Przeprowadzona meta-analiza sieciowa wykazała, że **podawanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie w porównaniu do stosowania:**

- placebo, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru wiąże się z większym odsetkiem pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia (jednak różnica nieistotna statystycznie, $p > 0,05$), o 28% w przypadku placebo, 8% w przypadku interferonu beta-1b i 10% w przypadku octanu glatirameru,
- interferonu beta-1a wiąże się z mniejszym odsetkiem pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia (jednak różnica nieistotna statystycznie, $p > 0,05$) o 3%-12% (3% - interferon beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień, 4% - interferon beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień, 12% - interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień),

w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie [32].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



5.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PEGINTERFERONU BETA-1A W LECZENIU PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZŚSIANYM W PORÓWNIANIU DO INTERFERONU BETA-1A, INTERFERONU BETA-1B, OCTANU GLATIRAMERU - PORÓWNIANIE POŚREDNIE/META-ANALIZA SIECIOWA

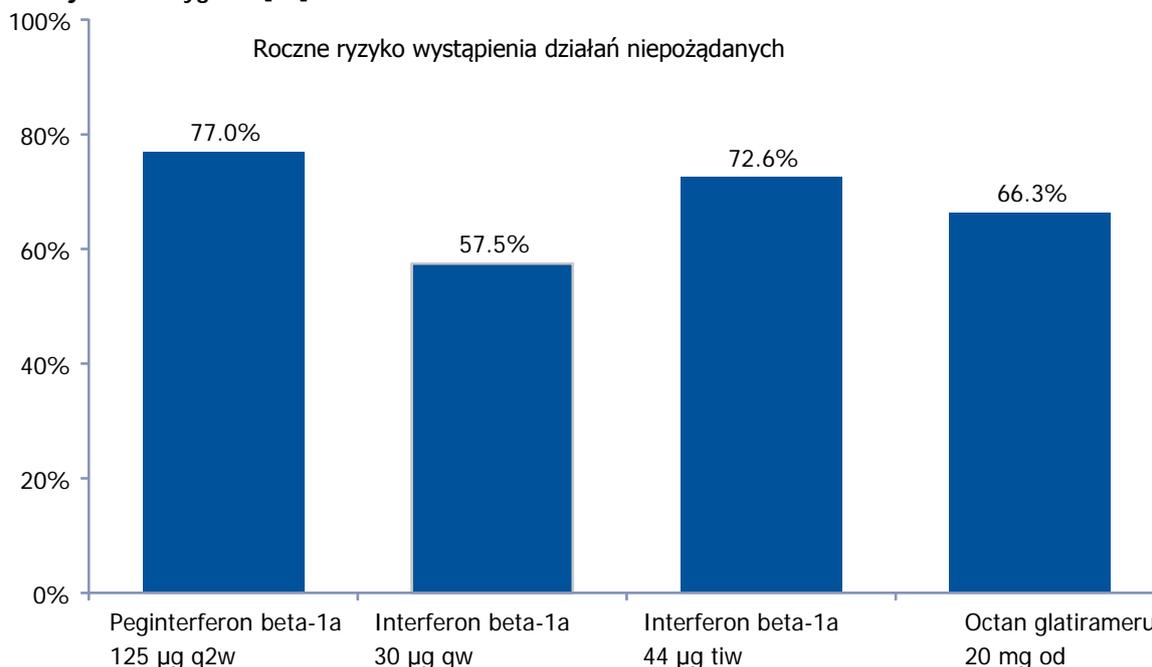
Tabela 39. Dane jednostkowe dla metaanalizy sieciowej – działania niepożądane ogółem i ciężkie działania niepożądane.

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Działania niepożądane ogółem [n]	Ciężkie działania niepożądane [n]
ADVANCE [1]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	417	55
	placebo	500		481	76
MSCRG [35]-[73]	interferon beta-1a 30 µg	158	24	bd	bd
	placebo	143			
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	bd	bd
	interferon beta-1a 44 µg	184			
	placebo	187			
BRAVO [109]-[120]	interferon beta-1a	442	24	362	34
	placebo	449		314	54
IFNB MS [149]-[176]	interferon beta-1b	124	24	bd	bd
	placebo	123			
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	351	24	304	60
	placebo	363		333	79
Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269]	octan glatirameru	125	24	bd	bd
	placebo	126			
European/Canadian Glatiramer acetate [270]-[278]	octan glatirameru	119	9	bd	10
	placebo	120			6
Bornstein i wsp.	octan glatirameru	25	24	bd	bd

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Działania niepożądane ogółem [n]	Ciężkie działania niepożądane [n]
1987 [279]-[281]	placebo	25			
Etamadifar i wsp. 2006 [130]	interferon beta-1b	30	24	bd	bd
	interferon beta-1a 30 µg	30			
	interferon beta-1a 44 µg	30			
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	bd	bd
	interferon beta-1a 44 µg	338			
Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]	interferon beta-1a 44 µg	55	24	bd	bd
	interferon beta-1a 30 µg	55			
	octan glatirameru	55			
CombiRx [134]-[148]	interferon beta-1a	250	36	bd	bd
	octan glatirameru	259			
REGARD [131]-[133]	interferon beta-1a 44 µg	381	24	bd	27
	octan glatirameru	375			29
BECOME [287]-[296]	interferon beta-1b	36	24	bd	bd
	octan glatirameru	39			
BEYOND [297]-[313]	interferon beta-1b	897	24	bd	bd
	octan glatirameru	448			

Bd-brak danych.

Wykres 9. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [32].

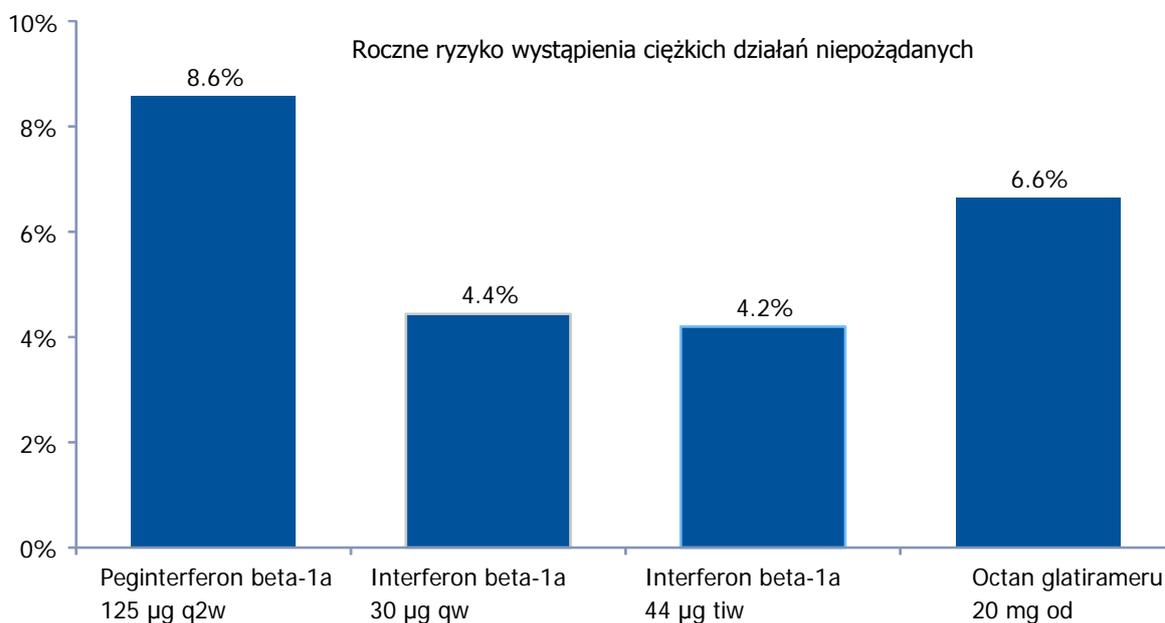


qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Najwyższe roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) wykazano u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanym co 2 tygodnie (77,0%), nieco mniejsze ryzyko stwierdzono w przypadku chorych stosujących interferon beta-1a w dawce 44 µg podawanym 3xtydzień (72,6%) i chorych leczonych octanem glatirameru w dawce 20 mg/dobę (66,3%). Najniższe roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) wykazano u pacjentów leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 µg podawanym co tydzień (57,5%) [32].

Brak jest danych umożliwiających oszacowanie rocznego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ogółem) w trakcie stosowania interferonu beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień i interferonu beta-1b w dawce 250 µg co 2. dzień [32].

Wykres 10. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [32].



qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Najwyższe roczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem) wykazano u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanym co 2 tygodnie (8,6%), nieco mniejsze ryzyko stwierdzono w przypadku chorych stosujących octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę (6,6%) oraz leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 µg podawanym co tydzień (4,4%) i interferonem beta-1a w dawce 44 µg podawanym 3xtydzień (4,2%) [32].

Brak jest danych umożliwiających oszacowanie rocznego ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem) w trakcie stosowania interferonu beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień i interferonu beta-1b w dawce 250 µg co 2. dzień [32].

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupach pacjentów leczonych z zastosowaniem komparatorów niż w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a, były: objawy grypopodobne, ból głowy, podwyższony poziom ALT, depresja, zmęczenie, leukopenia, nudności, obecność przeciwciał neutralizujących, wysypka. Natomiast, działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a w porównaniu do pacjentów leczonych z zastosowaniem komparatorów, były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy grypopodobne, ból głowy, reakcje w miejscu podania [32].

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



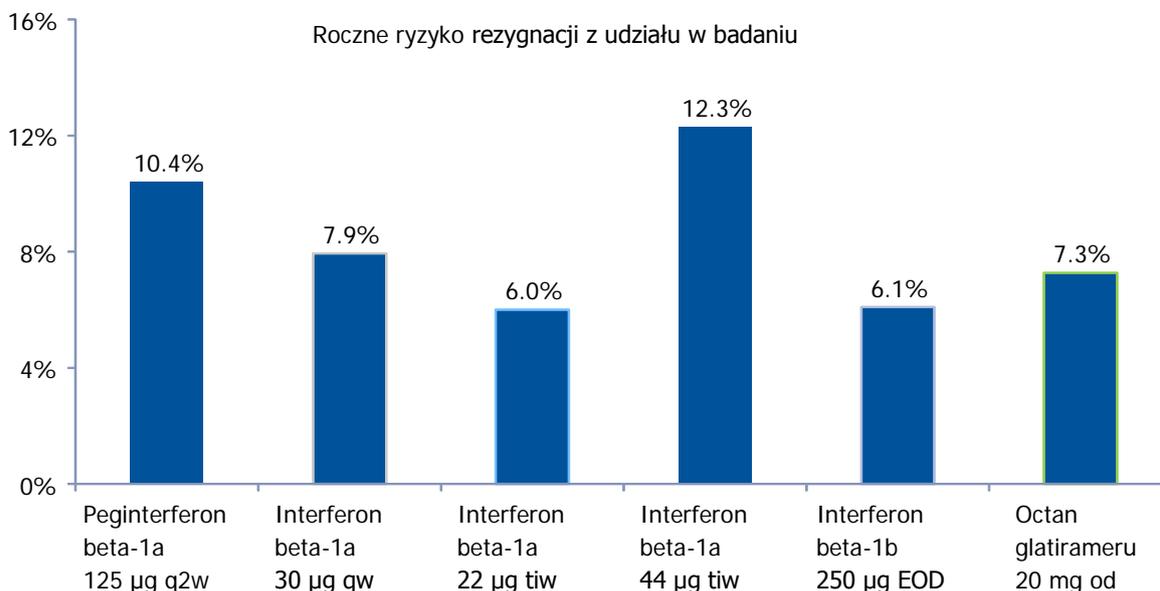
Tabela 40. Dane jednostkowe dla metaanalizy sieciowej – rezygnacja z udziału w badaniu, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu.

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Rezygnacja z udziału w badaniu [n]	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [n]	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu [n]
ADVANCE [11]-[31]	peginterferon beta-1a	512	12	74	25	1
	placebo	500		44	7	2
MSCRG [35]-[73]	interferon beta-1a 30 µg	158	24	bd	7	1
	placebo	143			2	0
PRISMS [74]-[108]	interferon beta-1a 22 µg	189	24	22	6	1
	interferon beta-1a 44 µg	184		19	9	0
	placebo	187		17	2	1
BRAVO [109]-[120]	interferon beta-1a	442	24	69	26	1
	placebo	449		91	19	0
IFNB MS [149]-[176]	interferon beta-1b	124	24	8	1	bd
	placebo	123		11	0	
CONFIRM [177]-[253]	octan glatirameru	360	24	96	27	1
	placebo	363		129	21	1
Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269]	octan glatirameru	125	24	bd	bd	bd
	placebo	126				
European/Canadian Glatiramer acetate [270]-[278]	octan glatirameru	119	9	7	3	bd
	placebo	120		7	2	
Bornstein i wsp. 1987	octan glatirameru	25	24	bd	bd	bd

Badanie	Grupa	Liczebność grup	Okres obserwacji [miesiące]	Rezygnacja z udziału w badaniu [n]	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych [n]	Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu [n]
[279]-[281]	placebo	25				
Etemadifar i wsp. 2006 [130]	interferon beta-1b	30	24	bd	bd	bd
	interferon beta-1a 30 µg	30				
	interferon beta-1a 44 µg	30				
EVIDENCE [121]-[129]	interferon beta-1a 30 µg	338	12	32	18	0
	interferon beta-1a 44 µg	339		40	19	1
Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]	interferon beta-1a 44 µg	55	24	bd	bd	bd
	interferon beta-1a 30 µg	55				
	octan glatirameru	55				
CombiRx [134]-[148]	interferon beta-1a	250	36	bd	bd	bd
	octan glatirameru	259				
REGARD [131]-[133]	interferon beta-1a 44 µg	386	24	85	23	bd
	octan glatirameru	378		54	19	
BECOME [287]-[296]	interferon beta-1b	36	24	11	bd	bd
	octan glatirameru	39		8		
BEYOND [297]-[313]	interferon beta-1b	897	24	74	13	0
	octan glatirameru	448		113	8	1

Bd-brak danych.

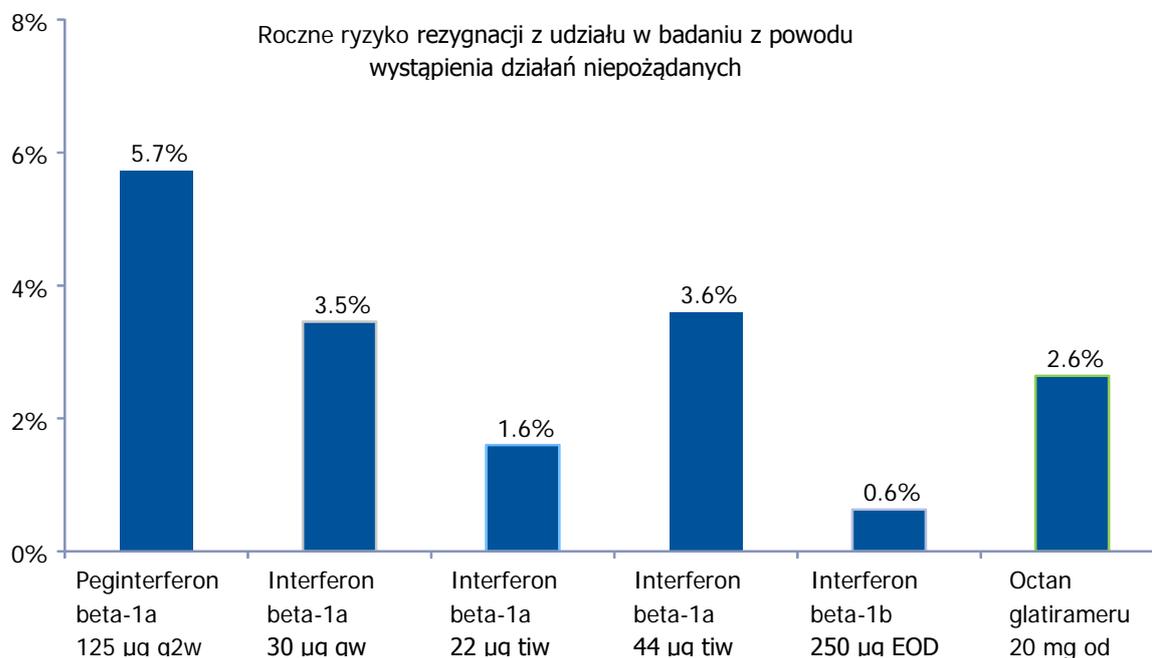
Wykres 11. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [32].



qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Najwyższe roczne ryzyko wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu wykazano u pacjentów leczonych interferonem beta-1a w dawce 44 µg podawanym 3xtydzień (12,3%), następnie u chorych stosujących peginterferon beta-1a w dawce 125 µg podawany co 2 tygodnie (10,4%), nieco mniejsze ryzyko stwierdzono w przypadku chorych stosujących interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany co tydzień (7,9%) i octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę (7,3%) oraz leczonych interferonem beta-1b w dawce 250 µg podawanym co 2. dzień (6,1%) i interferonem beta-1a w dawce 22 µg podawanym 3xtydzień (6,0%) [32].

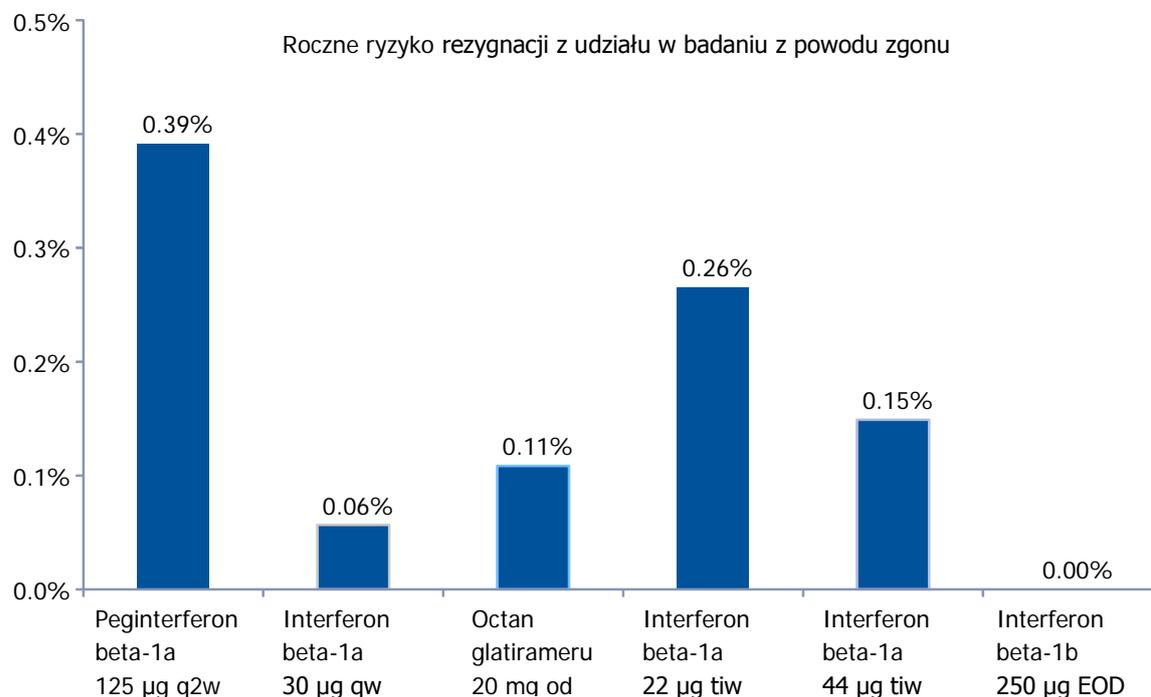
Wykres 12. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji 48 tygodni [32].



qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Najwyższe roczne ryzyko wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych odnotowano u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanym co 2 tygodnie (5,7%), nieco mniejsze ryzyko stwierdzono w przypadku chorych stosujących interferon beta-1a w dawce 44 µg podawany 3xtydzień (12,3%) i interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany co tydzień (3,5%) oraz octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę (2,6%). Najniższe ryzyko roczne wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych stwierdzono u pacjentów leczonych interferonem beta-1a w dawce 22 µg podawanym 3xtydzień (1,6%) i interferonem beta-1b w dawce 250 µg podawanym co 2. dzień (0,6%) [32].

Wykres 13. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu; okres obserwacji 36-260 tygodni [32].



qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Najwyższe roczne ryzyko wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu odnotowano u pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanym co 2 tygodnie (0,39%) i interferonem beta-1a w dawce 22 µg podawanym 3xtydzień (0,26%), nieco mniejsze ryzyko stwierdzono w przypadku chorych stosujących interferon beta-1a w dawce 44 µg podawany 3xtydzień (0,15%) i octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę (0,11%) oraz interferon beta-1a w dawce 30 µg podawany co tydzień (0,06%). Natomiast, u pacjentów leczonych interferonem beta-1b w dawce 250 µg podawanym co 2. dzień roczne ryzyko wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu oszacowano na 0% [32].

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych; okres obserwacji 36-260 tygodni [32].

Punkt końcowy	Peginterferon beta-1a Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 22 µg tiw Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 30 µg qw Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 44 µg tiw Roczne ryzyko	Interferon beta-1b 250 µg EOD Roczne ryzyko	Octan glatiramery 20 mg od Roczne ryzyko	Placebo Roczne ryzyko	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Ból brzucha	0,0197	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0062	0,0220	-	-	-
Ból górnej części brzucha	0,0177	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0062	0,0271	-	-	-
Podwyższony poziom ALT	0,0378	0,1062	0,0362	0,0826	0,0486	0,0177	0,0278	-	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem)	0,1615	Bd	0,0149	Bd	Bd	0,0674	0,2006	-	-	-
Ból stawów	0,0677	Bd	Bd	0,0259	0,0615	0,0370	0,0604	-	-	-
Ból pleców	0,0740	Bd	0,0505	0,0361	0,0520	0,0462	0,0924	-	-	-
Ból klatki piersiowej	0,0010	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0175	0,0021	-	-	-
Kaszel	0,0287	Bd	0,0232	Bd	Bd	0,0147	0,0459	-	-	-
Depresja	0,0338	0,1121	0,1357	0,1133	0,0825	0,0509	0,0682	-	-	-
Biegunka	0,0197	Bd	0,0496	Bd	Bd	0,0238	0,0477	-	-	-
Zmęczenie	0,0667	0,1803	0,1390	0,1824	0,1007	0,0715	0,1032	-	-	-
Objawy grypopodobne	0,3139	0,3373	0,4321	0,2957	0,3253	0,0468	0,1439	-	-	-
Zaczerwienienie skóry	0,0029	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0163	0,0111	-	-	-
Nieżyt żołądka i jelit	0,0098	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0077	0,0107	-	-	-
Ból głowy	0,2765	0,4091	0,2630	0,2221	0,1931	0,0852	0,2348	-	-	-
Grypa	0,0227	Bd	Bd	0,0259	0,0484	0,0349	0,0341	-	-	-
Leukopenia	0,0000	0,0685	0,0000	0,1153	Bd	0,0000	0,0034	-	-	-
Nudności	0,0594	Bd	0,1694	0,0361	0,0416	0,0408	0,0667	-	-	-
Ból kończyn	0,0573	Bd	Bd	Bd	0,0478	0,0467	0,0798	-	-	-
Świąd	0,0227	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0645	0,0152	-	-	-
Wysypka	0,0088	Bd	0,0256	0,0915	Bd	0,0238	0,0153	-	-	-

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Peginterferon beta-1a Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 22 µg tiw Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 30 µg qw Roczne ryzyko	Interferon beta-1a 44 µg tiw Roczne ryzyko	Interferon beta-1b 250 µg EOD Roczne ryzyko	Octan glatirameru 20 mg od Roczne ryzyko	Placebo Roczne ryzyko	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Zakażenie dróg moczowych	0,0521	Bd	0,0520	0,0244	0,0458	0,0494	0,0534	-	-	-
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	0,4516	0,1706	0,1678	0,4391	0,2428	0,3328	0,1421	-	-	-
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	Bd	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0015	0,0015	-	-	-
Martwica w miejscu wstrzyknięcia	Bd	Bd	Bd	Bd	0,0000	0,0000	0,0000	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	0,0814	Bd	Bd	0,0494	0,0836	0,0881	0,1339	-	-	-
Przeciwciała neutralizujące	0,0061	0,1271	0,0274	0,1581	0,1062	0,0000	0,0000	-	-	-

qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, qw (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tygodnie, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3xtydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień.

Należy jednak podkreślić, że badania kliniczne II-III fazy nie są zaprojektowane do testowania hipotez z zakresu bezpieczeństwa lub stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi, z tego względu wyniki przedstawiono w postaci rocznego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w ramach meta-analizy sieciowej [32].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o akronimie ATTAIN [314]-[319], będące kontynuacją badania o akronimie ADVANCE [1]-[31].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badania o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdziały 14.1. i 14.7.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków pochodzących z badania o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badanie kliniczne o akronimie ATTAIN [314]-[319] jest kontynuacją badania o akronimie ADVANCE [1]-[31]. Celem badania o akronimie ATTAIN [314]-[319] jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a długotrwale stosowanego (badanie jest w toku, zakończenie planowane jest na wrzesień 2015 roku [319]). Ponadto, w ramach badania przeprowadzono badanie towarzyszące, mające na celu ocenę wygody i bezpieczeństwa stosowania automatycznego wstrzykiwacza. Dotychczas opublikowano wyniki jedynie dla wspomnianego badania towarzyszącego.

Pomimo, że badanie nie zostało jeszcze zakończone, Autorzy zaprezentowali wyniki i wnioski uzyskane w trakcie pierwszego roku trwania badania. Otrzymane wyniki w zakresie skuteczności klinicznej peginterferonu beta 1-a są zgodne z wynikami zaprezentowanymi w badaniu trzeciej fazy o akronimie ADVANCE [1]-[31] i potwierdzają długoterminową skuteczność tego leku. Wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy przyjmowali peginterferon beta 1-a co dwa tygodnie przez okres 3 lat obserwowano utrzymanie skuteczności leczenia za pomocą peginterferonu beta-1a w zakresie takich punktów końcowych jak: roczny wskaźnik rzutów choroby, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej w 24. tygodniu badania, liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, suma nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych [318]. Również w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji stosowania peginterferonu beta-1a stwierdzono zgodność z profilem bezpieczeństwa zaprezentowanym w badaniu ADVANCE [1]-[31]. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie pierwszego roku trwania badania o akronimie ATTAIN były reakcje w miejscu wstrzyknięcia i objawy grypopodobne, przy czym większość z nich miała charakter łagodny bądź umiarkowany. Natomiast odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących po 3 latach leczenia wynosił 1% [318].

Wyniki badania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję stosowania peginterferonu beta-1a przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zarówno w postaci ampułkostrzykawki, jak i automatycznego wstrzykiwacza. Ponadto, pacjenci uznali stosowanie automatycznego wstrzykiwacza za łatwe i wygodne, a materiały pomocnicze za przydatne w szkoleniu w wykonywaniu samodzielnych iniekcji [314], [317].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania peginterferonu beta-1a, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WMiPD),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® [322]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy® 125 mikrogramów co 2 tygodnie, należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów. Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądany prowadzącym do odstawienia produktu Plegridy® 125 mikrogramów podawanego podskórnie co 2 tygodnie, była choroba grypopodobna (<1%).

W badaniach klinicznych 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy® przez okres do 177 tygodni (całkowity czas ekspozycji wynosił 1932 pacjento-lat), 1093 pacjentów było leczonych produktem Plegridy® przez co najmniej 1 rok, a 415 pacjentów było leczonych przez co najmniej 2 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2) badania ADVANCE i trwającego 2 lata kontynuacyjnego badania bezpieczeństwa ATTAIN były zgodne z doświadczeniem uzyskanym podczas trwającej 1 rok fazy z kontrolą placebo badania ADVANCE.

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane (częstość występowania większa niż w przypadku placebo i z uzasadnionym podejrzeniem istnienia związku przyczynowo-skutkowego), które wystąpiły u 512 pacjentów leczonych produktem Plegridy® 125 mikrogramów podawanym podskórnie co 2 tygodnie i u 500 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 48 tygodni. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 42. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem peginterferonu beta-1a [322].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Niezbyt często
	Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często
	Drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Bardzo często
	Bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Choroba grypopodobna	
	Gorączka	
	Dreszcze	
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości
	Osłabienie	Często
	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	
	Hipertermia	
	Ból	
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	
	Ciepło w miejscu wstrzyknięcia	
	Krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	
	Opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	
	Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	
	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	
	Martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie temperatury ciała	Często
	Zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	
	Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	
	Zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często
	Zmniejszenie liczby płytek	Często
Zaburzenia psychiczne	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Często
	Depresja	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Choroba grypopodobna występowała u 47% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy® 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawów grypopodobnych (np. choroby grypopodobnej, dreszczy, hiperpyreksji, bólów, w tym bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni, gorączki) była najwyższa na początku leczenia i na ogół malała w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Spośród pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne, 90% określało je jako łagodne lub umiarkowane. Żadnego objawu nie uznano za ciężki. Mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy® w kontrolowanej placebo fazie badania ADVANCE przerwało leczenie z powodu objawów grypopodobnych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, świąd lub obrzęk) zgłaszało 66% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy® 125 mikrogramów co 2 tygodnie w porównaniu do 11% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu wstrzyknięcia był rumień. 95% pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszało reakcje łagodne do umiarkowanych. U jednego spośród 1468 pacjentów otrzymujących produkt Plegridy® w ramach

badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia, która ustąpiła po zastosowaniu standardowego leczenia.

Nieprawidłowe wartości transaminaz wątrobowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych był większy u pacjentów stosujących produkt Plegridy[®] niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków poziom enzymów był <3 razy większy od górnej granicy normy (ang. *Upper Limit Normal*; ULN). Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (>5 razy ULN) zgłaszano u, odpowiednio, 1% i <1% pacjentów otrzymujących placebo oraz u 2% i <1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®]. Zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny zaobserwowano u dwóch pacjentów, którzy przed przyjęciem produktu Plegridy[®] w ramach badań klinicznych mieli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W obu przypadkach nieprawidłowości te powróciły do normy po odstawieniu produktu Plegridy[®].

Zaburzenia krwi

Zmniejszenie liczby białych krwinek rzędu <3,0 x 10⁹/l obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®] i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba białych krwinek utrzymywała się w granicach normy u pacjentów leczonych produktem Plegridy[®]. Zmniejszenie liczby białych krwinek nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ani ciężkich zakażeń. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego spadku liczby limfocytów (<0,5 x 10⁹/l) (<1%), neutrofilów (≤1,0 x 10⁹/l) (<1%) i płytek (≤100 x 10⁹/l) (≤1%), była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®] i u pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono dwa ciężkie przypadki wśród pacjentów leczonych produktem Plegridy[®]: u jednego pacjenta (<1%) wystąpiła ciężka trombocytopenia (liczba płytek <10 x 10⁹/l), a u drugiego (<1%) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów <0,5 x 10⁹/l). U obu pacjentów wartości wróciły do normy po zaprzestaniu terapii produktem Plegridy[®]. U pacjentów leczonych produktem Plegridy[®] obserwowano nieznaczny spadek średniej liczby czerwonych krwinek. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby czerwonych krwinek (<3,3 x 10¹²/l) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®] i u pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 16% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®] 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 14% pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy[®] wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

Depresja i myśli samobójcze

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi, wynosiła 8% zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy® 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi, była podobna i niska (<1%) zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy® 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo.

Napady drgawkowe

Częstość występowania napadów drgawkowych była niska i porównywalna w obu grupach, tj. w grupie otrzymującej produkt Plegridy® (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i placebo (<1% w obu grupach).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

Podczas terapii produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem Plegridy® obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby.

Depresja

Produkt Plegridy® należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi. W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych.

Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Plegridy®.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy®. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu

wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem Plegridy® w ramach badań klinicznych, wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian.

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem Plegridy® obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta, zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włóscinkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu Plegridy®.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt Plegridy® pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. Thrombotic microangiopathy TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie i zaburzenie czynności nerek. Do

wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek krwi, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA, zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia, w postaci wymiany osocza, i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Plegridy®.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu, oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem Plegridy®, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek krwi. Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt Plegridy® należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki.

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt Plegridy® (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy® w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy®. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności. U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu Plegridy® pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Plegridy® [323]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Plegridy®, były: ból głowy, bóle mięśni, bóle stawów, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, osłabienie, zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Nie zaleca się stosowania produktu Plegridy® u ciężarnych kobiet oraz u osób z ciężką depresją lub myślami samobójczymi.

Charakterystyka produktu leczniczego Plegridy® [324]

Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano Charakterystykę Produktu Leczniczego Plegridy®, opartą o wyniki badania o akronimie ADVANCE [1]-[31].

URPL WMiPB [325]

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia przestrzegający przed ryzykiem wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz zespołu nerczycowego podczas

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



stosowania interferonów beta u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, w tym peginterferonu beta-1a. Zarówno mikroangiopatia zakrzepowa jak i zespół nerczycowy mogą wystąpić dopiero po kilku miesiącach a nawet latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta, dlatego konieczna jest uważna obserwacja pacjentów pod kątem wystąpienia tych powikłań i w razie potrzeby szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz zaprzestanie stosowania preparatów zawierających w składzie interferon beta [325].

Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych *Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań niepożądanych, występujących po zastosowaniu peginterferonu beta-1a. Nie zidentyfikowano również żadnego raportu PSUR (ang. *Periodic Safety Update Reports*) dotyczącego produktu leczniczego Plegridy®, co wynika z faktu, że produkt został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno (lipiec 2014 roku [391]).

7.2. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [322]-[324] potwierdzają, że peginterferon beta-1a stosowany w dawce 125 µg co 2 tygodnie jest dobrze tolerowany przez pacjentów i bezpieczny. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, osłabienie i bóle stawów. Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym, prowadzącym do odstawienia produktu leczniczego Plegridy®, były objawy grypopodobne.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania (badania) wtórne, dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Odnaleziono: 2 raporty HTA [326], [327] i 1 przegląd systematyczny [328].

Charakterystyka oraz najważniejsze wnioski z ww. opracowań (badań) wtórnych znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.8.). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W ramach niniejszej analizy klinicznej, odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych, opisanych w referencjach [326]-[328], które dotyczyły zastosowania peginterferonu beta-1a oraz wybranych komparatorów (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Raport opracowany przez EMA [327] dotyczył oceny efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego oraz oceny właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leku u zdrowych ochotników. Wnioski z raportu wskazują na skuteczność kliniczną peginterferonu beta-1a podawanego w dawce 125 µg co 2 tygodnie, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. Ponadto, peginterferon beta-1a był dobrze tolerowany przez pacjentów i bezpieczny. Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi były miejscowe działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku (zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia) oraz objawy grypopodobne.

Raport NIHR HSC [326] jest wstępnym opracowaniem dotyczącym oceny efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego, ze względu na brak wyników badania klinicznego, które wciąż było w toku w momencie publikacji raportu.

Natomiast, w przeglądzie systematycznym Becker 2012 [328] wykazano, że leki poddane pegylacji są co najmniej równie skuteczne i dobrze tolerowane co ich odpowiedniki niepoddane pegylacji, ponadto są wygodniejsze w stosowaniu, a przez to preferowane przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy lepiej stosowali się do zaleceń lekarskich i lepiej oceniali wpływ leczenia na jakość życia.

9. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a (produkt leczniczy Plegridy®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie, w porównaniu do wybranych komparatorów – interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszianym. Niniejsze opracowanie zostało przygotowane w celu ubiegania się przez Wnioskodawcę o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a) [322] w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego [397].

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii i prawdopodobnym podłożu autoimmunologicznym z wtórną neurodegeneracją. Choroba charakteryzuje się dużą zmiennością oraz trudnym do przewidzenia przebiegiem [370], [371]. Cechą charakterystyczną stwardnienia rozsianego są widoczne w mózgu i rdzeniu kręgowym uszkodzenia w postaci utraty mieliny, oligodendrocytów, a także uszkodzenia oraz zwyrodnienia neuronów [372], [375]. Wyróżnia się dwie główne postaci stwardnienia rozsianego: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*; RRMS) diagnozowaną u około 90% chorych oraz pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive multiple sclerosis*; PPMS) diagnozowaną u około 10% pacjentów [375]. Choroba może zostać rozpoznana w każdym wieku, jednak najczęściej zachorowań notuje się między 20. a 40. rokiem życia [373], a szczyt zachorowań przypada na 30. rok życia [374]. **Występowanie choroby w tak młodym wieku powoduje, że stwardnienie rozsiane jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wśród osób młodych [379]. Stwardnienie rozsiane jest obecnie chorobą nieuleczalną [372], a terapia polega głównie na: leczeniu objawowym (łagodzeniu objawów choroby), leczeniu rzutów choroby (łagodzeniu ich następstw) oraz leczeniu modyfikującym naturalny przebieg choroby (polegającym na zmniejszeniu liczby rzutów występujących w ciągu roku oraz opóźnieniu rozwoju niepełnosprawności) [371]. Szacuje się, że w Polsce na stwardnienie rozsiane choruje od 40 do 60 tysięcy osób [376], [377], [378], [379], [380], a w ciągu roku rozpoznaje się około 2 tysięcy nowych przypadków [379]. Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione dane są jedynie szacunkami, ponieważ brak jest badań epidemiologicznych obejmujących swoim zasięgiem całą populację kraju [379]. Dodatkowym problemem jest dostępność leczenia, do niedawna ze względów finansowych leczenie refundowane było dostępne jedynie na 5 lat i dla ograniczonej liczby pacjentów (głównie młodych, krótko chorujących, z dużą liczbą cofających się rzutów choroby). Szacuje się, że w Polsce zaledwie 13% chorych na stwardnienie rozsiane jest skutecznie leczonych [427], [428]. Choroba jest również dużym obciążeniem dla samego chorego i jego bliskich, prowadząc np. do utraty pracy, depresji, sięgania po używki, a nawet próby samobójcze [427]. **Z powyższych względów****

nadal konieczne jest wprowadzanie nowych leków przeciw stwardnieniu rozsianemu, które dawałyby pacjentom szansę na skuteczniejszą kontrolę choroby poprzez redukcję liczby rzutów występujących w ciągu roku, a przede wszystkim przez opóźnienie rozwoju niepełnosprawności. Leki nowej generacji mają skuteczność hamowania aktywności choroby na poziomie 70%, w porównaniu do innych metod leczenia, których skuteczność wynosi 35-50% [427]. Szczególnie istotne jest również wczesne rozpoczęcie leczenia, ponieważ dostępne leki mają głównie działanie prewencyjne, hamując rozwój choroby [427]. Produkt leczniczy Plegridy® (peginterferon beta-1a) jest takim innowacyjnym lekiem.

Substancją czynną produktu leczniczego Plegridy® jest peginterferon beta-1a, czyli interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksy-polietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu. Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon [322].

Polskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Sekcję Stwardnienia Rozsianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego na posiedzeniu w dniu 2 czerwca 2000 roku w Poznaniu, zalecają stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [402]. Zaktualizowane polskie wytyczne z 2012 i 2014 roku również zalecają w I linii leczenia stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru [424], [425]. Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez: Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NICE) [381], [382], [383], Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów (ang. *Association of British Neurologists*; ABN) [384], Kanadyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; CADTH) i Kanadyjski Komitet ds. Leków (ang. *Canadian Drug Expert Committee*; CDEC) [385], Amerykańską Akademię Neurologiczną (ang. *American Academy of Neurology*; AAN) [386], Fundację Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis Foundation*; MSF) [387], Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych (ang. *Royal Australian College of General Practitioners*; RACGP) [388], Międzynarodową Federację Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (ang. *Multiple Sclerosis International Federation*; MSIF) [389], Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego (ang. *European Multiple Sclerosis Platform*; EMSP) [390], Królewskie Kolegium Lekarzy (ang. *Royal College of Physicians*; RCP) [398], Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies*; EFNS) [399] oraz *Inland Empire Health Plan* (IHEP) [400] również rekomendują stosowanie interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Wytyczne

opublikowane przez Niemieckie Towarzystwo Neurologii rekomendują stosowanie peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym [401].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych, w ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano i omówiono wyniki i wnioski z randomizowanego badania klinicznego o akronimie ADVANCE [1]-[31], w którym bezpośrednio porównywano zastosowanie interwencji wnioskowanej (peginterferon beta-1a) względem placebo w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego. W analizie uwzględniono również, w ramach metaanalizy sieciowej, 15 innych randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem wybranych komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych): interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru: interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Copolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1x tydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313].

W analizie uwzględniono również inne publikacje: badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN [314]-[319], które jest kontynuacją badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], dwa badania nieopublikowane [320], [321], trzy publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [322], [323], [324] oraz trzy opracowania (badania) wtórne (2 raporty HTA [326], [327] i 1 przegląd systematyczny [328]).

Odnalezione w ramach przeglądu medycznych baz danych badania kliniczne [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313] są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* względem placebo. W przypadku aktywnych komparatorów brak danych jakiego typu są badania PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313] - *superiority* czy *non-inferiority*. **W skali GRADE metodyka badań** ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-

[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], BEYOND [297]-[313] **została oceniona wysoko, a metodyka badań EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296] została oceniona jako średniej wiarygodności.** Natomiast, w skali *Jadad* badania PRISMS [74]-[108], CombiRx [134]-[148], BEYOND [297]-[313] **uzyskały ocenę 5 punktów, badania ADVANCE [1]-[31], BRAVO [109]-[120], IFNB MS [149]-[176] - 4 punktów, badania MRSCG [35]-[73], EVIDENCE [121]-[129], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281] - 3 punktów, badania Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296] - 2 punktów.** Ponadto, w skali **GRADE jakość dowodów naukowych z badań ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313] oceniono jako klasy A, a badań Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286] oceniono jako klasy B.**

Metodyka badania o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN [314]-[319] w skali GRADE została oceniona wysoko, a w skali *Jadad* badanie uzyskało 2 punkty (badanie o akronimie ATTAIN [314]-[319] uwzględniono jako badanie o niższej wiarygodności, ponieważ stanowi kontynuację badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] i porównuje efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie z podawanym co 4 tygodnie w długim okresie czasu – 96 tygodni, ponadto badanie jest w toku, zakończenie planowane jest na wrzesień 2015 roku [319]).

We wszystkich uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313] uczestniczyli dorośli pacjenci (≥ 18 lat) ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, z wyjątkiem badania o akronimie BECOME [287]-[296], w którym u części pacjentów ($< 20\%$) zdiagnozowano klinicznie izolowany zespół. Ponadto, we wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z podobnym nasileniem stwardnienia rozsianego (zwykle 1 rzut choroby na rok), których niesprawność ruchowa oceniana w skali EDSS mieściła się w zakresie 0-5,5 punktu. **Zatem można oczekiwać, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

Dodatkowo, we wszystkich uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253],

[254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313] oceniano efektywność kliniczną zarejestrowanych dawek leków zgodnych z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych: Plegridy® (peginterferon beta-1a) [322], Avonex® [392] i Rebif 44® [393] (interferon beta-1a), Betaferon® [394] i Extavia® [395] (interferon beta-1b) oraz Copaxone® [396] (octan glatirameru). W badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] stosowano peginterferon beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie (podskórnice). W badaniu o akronimie PRISMS [74]-[108] oceniano interferon beta-1a w dawce 22 µg 3xtydzień (podskórnice), w badaniach PRISMS [74]-[108], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], REGARD [131]-[133], Etemadifar i wsp. 2006 [130] oceniano interferon beta-1a w dawce 44 µg 3xtydzień (podskórnice), w badaniach MRSCG [35]-[73], BRAVO [109]-[120], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], CombiRx [134]-[148], Etemadifar i wsp. 2006 [130] oceniano interferon beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień (domięśniowo), w badaniach IFNB MS [149]-[176], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313], Etemadifar i wsp. 2006 [130] oceniano interferon beta-1b w dawce 250 µg co 2. dzień (podskórnice), a w badaniach CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 2006 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], CombiRx [134]-[148], REGARD [131]-[133], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313] oceniano octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę (podskórnice).

Podsumowując, reprezentatywność interwencji była wysoka ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek leków.

W badaniach klinicznych opisanych w niniejszym opracowaniu, oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej [353]), m. in.: roczny wskaźnik rzutów choroby, roczny wskaźnik rzutów choroby wymagających leczenia dożylnego steroidami, roczny wskaźnik hospitalizacji, ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w ramach badań MRI (liczba i objętość nowych lub powiększających się zmian, atrofia mózgu), trwała progresja niesprawności ruchowej utrzymująca się 12 lub 24 tygodnie, jakość życia. W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że **prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.**

W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie ADVANCE [1]-[31], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do placebo, **wykazano istotną statystycznie** ($p < 0,05$) i

klincicznie przewagę peginterferonu beta-1a w odniesieniu do redukcji głównego punktu końcowego analizowanego w badaniu – rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 36% [1] oraz w odniesieniu do redukcji: ryzyka nawrotów choroby wymagających zastosowania dożylnego leczenia steroidami o 34% [29], redukcji ryzyka hospitalizacji o 44% [29], odsetka pacjentów z trwałą progresją niesprawności ruchowej utrzymującą się 12 tygodni o 38% lub 24 tygodnie o 54% [1], [22], [23], [29] w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Ponadto, peginterferon beta-1a podawany co 2 tygodnie zmniejszył istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia zmian w mózgu oraz poprawił jakość życia pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego w porównaniu do placebo [1], [29]. **Celem leczenia stwardnienia rozsianego jest zapobieganie kolejnym rzutom choroby, a w konsekwencji opóźnienie rozwoju niepełnosprawności, bez zwiększania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i pogorszenia jakości życia pacjentów. W oparciu o wyniki uzyskane w trakcie badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], można uznać, że cel ten został osiągnięty u większości pacjentów leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a stosowanego w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie.**

Warto dodać, że w drugim roku terapii stwierdzono dalszą redukcję rocznego wskaźnika rzutów choroby [29]. Aktualnie pacjenci uczestniczący w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] kontynuują leczenie w ramach badania o akronimie ATTAIN [314]-[319], które zostało zaplanowane na 96 tygodni, i którego celem jest ocena efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 lub co 4 tygodnie w długim okresie czasu. Dotychczas brak jest wyników z tego badania (jego zakończenie zaplanowano na wrzesień 2015 roku [319]).

Wnioski zawarte w opracowaniu wtórnym [327] (raport EMA) są zgodne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej. Wskazują one na efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Z tego względu Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*; CHMP) rekomenduje stosowanie peginterferonu beta-1a, ponieważ bilans zysków wynikających z leczenia i potencjalnych strat związanych z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych jest korzystny dla pacjentów.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a z wybranymi komparatorami (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub octanem glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Jednak, z powodu zbyt dużej heterogenności zidentyfikowanych badań, dotyczącej głównie czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych, zrezygnowano z przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera.

Ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej pomiędzy peginterferonem beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie i wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu, ponieważ jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań klinicznych porównujących efektywność poszczególnych leków, na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach. W ramach meta-analizy sieciowej [32]-[34] uwzględniono 16 randomizowanych badań klinicznych [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313], oceniających efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wyniki meta-analizy sieciowej potwierdzają **istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **i klinicznie większą skuteczność peginterferonu beta-1a** stosowanego w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie **w porównaniu do placebo** w odniesieniu do redukcji: rocznego wskaźnika rzutów choroby (ARR), co odpowiada redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 35%, ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące o 42% i 6 miesięcy o 57% **oraz w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień** w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy o 46,5%. Ponadto, peginterferon beta-1a stosowany w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie okazał się statystycznie **porównywalnie** ($p > 0,05$) **skuteczny co interferon beta-1a, interferon beta-1b lub octan glatirameru** w odniesieniu do wpływu na roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (16 badań klinicznych), ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące w okresie obserwacji wynoszącym 48-260 tygodni (8 badań klinicznych) lub 6 miesięcy w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie (7 badań klinicznych). **Peginterferon beta-1a stosowany w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie był również statystycznie porównywalnie** ($p > 0,05$) **skuteczny co wybrane komparatory i placebo** w odniesieniu do wpływu na roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni (5 badań klinicznych) i odsetka pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 48-104 tygodnie (5 badań klinicznych). Należy jednak podkreślić, że **leczenie z zastosowaniem peginterferonu beta-1a prowadziło do klinicznie większej redukcji:** rocznego wskaźnika rzutów choroby, ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące lub 6 miesięcy i rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji w porównaniu do wybranych komparatorów [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313].

Należy jednak podkreślić, że wyniki meta-analizy sieciowej są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może następnie przełożyć się na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników. Z tego względu siłę wnioskowania z meta-analizy sieciowej oceniono jako umiarkowanej jakości.

Warto również podkreślić, że leczenie z zastosowaniem peginterfeonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie oraz jego aktywnych komparatorów oceniano w długim okresie czasu wynoszącym 36-260 tygodni (większość badań prowadzono 2 lata) [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313]. **Zatem można stwierdzić, że długotrwałe stosowanie analizowanych opcji terapeutycznych jest skuteczne i bezpieczne dla pacjentów.**

Dodatkowa analiza subgrup pacjentów wykazała, że w odniesieniu do głównego punktu końcowego – rocznego wskaźnika rzutów choroby – chorzy leczeni peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie: z rzadszymi nawrotami choroby (≤ 2 lub 3 nawroty choroby na rok przed włączeniem do badania), z krótszym czasem jaki upłynął od ostatniego nawrotu choroby (≤ 4 miesięcy), wcześniej nieleczeni, z mniejszym nasileniem niesprawności ruchowej w skali EDSS (< 4 punktów), z Europy wschodniej, uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w porównaniu do chorych otrzymujących placebo [29]. W przypadku analizy subgrup pacjentów w odniesieniu do innych punktów końcowych - nawrotu choroby, progresji niesprawności ruchowej – uzyskano podobne wyniki. Dodatkowo, pacjenci leczeni peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie spełniający 1. kryterium McDonalda uzyskiwali istotną statystycznie poprawę w porównaniu do chorych otrzymujących placebo [29].

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wykazano, że **peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie wywołuje istotnie statystycznie** ($p < 0,05$) **rzadziej**, w porównaniu do placebo, ciężkie działania niepożądane oraz **częściej** w porównaniu do placebo działania niepożądane (ogółem), działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem oraz działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu i poważne działania niepożądane w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1]. Ponadto, ryzyko wystąpienia zgonu było **porównywalne** ($p > 0,05$) wśród pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a stosowanym co 2 tygodnie oraz wśród chorych otrzymujących placebo w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni [1]. Dodatkowo, nie wykazano, aby obecność w surowicy krwi przeciwciał skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a, przeciwciał neutralizujących lub przeciwciał blokujących wpłynęła znacząco na skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania

peginterferonu beta-1a [1], [14]-[15], [25]. Jednym z problemów związanych z dotychczas stosowanym leczeniem stwardnienia rozsianego jest pojawienie się przeciwciał neutralizujących w trakcie leczenia interferonami, które mogą obniżyć skuteczność leczenia [29]. Przeciwciała neutralizujące wykryto w przypadku interferonu beta-1a w dawce 22 lub 44 µg 3xtydzień u około 22-35% chorych, interferonu beta-1b u około 22% pacjentów, a interferonu beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień u około 7,5% chorych [430]. Nasilenie większości działań niepożądanych było łagodne lub umiarkowane [1], [327]. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w trakcie przyjmowania peginterferonu beta-1a były miejscowe działania niepożądane, takie jak: zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia, oraz choroba grypopodobna, jak i objawy grypopodobne: gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, osłabienie i bóle stawów [1], [322], [323], [324]. W odniesieniu do obserwowanych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych najczęściej notowano redukcję w wynikach badań hematologicznych i wzrost w poziomie enzymów wątrobowych. Warto zauważyć, że powyższe działania niepożądane występują również podczas stosowania interferonów beta [1], [327]. W celu redukcji potencjalnego ryzyka poważniejszych zaburzeń funkcji wątroby czy zaburzeń hematologicznych, zalecane jest regularne monitorowanie stanu pacjentów [322], [327]. Wśród innych działań niepożądanych, których występowanie monitorowano szczególnie uważnie ze względu na ich występowanie podczas leczenia interferonami, były: zakażenia, oportunistyczne zakażenia, choroby autoimmunizacyjne, napady padaczkowe i depresja lub myśli samobójcze. Jednak, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka ich występowania [322], [327]. Jedynie w przypadku ciężkiej depresji i/lub myśli samobójczych stosowanie peginterferonu beta-1a jest przeciwwskazane, ze względu na to, że chorzy na stwardnienie rozsiane są bardziej podatni na depresję, a stosowanie interferonu zwiększa ryzyko jej wystąpienia [327]. Podsumowując, profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a jest podobny do interferonów, nie wykazano również w trakcie leczenia peginterferonem beta-1a występowania nowych, niespodziewanych działań niepożądanych w odniesieniu do dostępnych danych [327].

W ramach meta-analizy sieciowej wykazano, że najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupach pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do pacjentów leczonych z zastosowaniem komparatorów, były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy grypopodobne, ból głowy, reakcje w miejscu podania. Natomiast działaniami niepożądanymi, dla których oszacowane roczne ryzyko wystąpienia było o $\geq 5\%$ wyższe w grupie chorych leczonych z zastosowaniem komparatorów niż w grupie chorych leczonych peginterferonem beta-1a, były: objawy grypopodobne, ból głowy, podwyższony poziom ALT, depresja, zmęczenie, leukopenia, nudności, obecność przeciwciał neutralizujących, wysypka [32].

Powyższe wyniki wskazują na dobrą tolerancję peginterferonu beta-1a podawanego w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i bezpieczeństwo jego stosowania. Ponadto, częstość występowania działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z ich powodu w realnej praktyce klinicznej może być nawet mniejsza, dzięki dostosowaniu wielkości dawki na początku leczenia do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Ponadto, profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem [322], [327].

Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie i jego komparatorów, zwłaszcza interferonów. Należy podkreślić, że pegylacja zmienia właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków, m.in. wydłużając ich okres półtrwania w surowicy, w przypadku peginterferonu beta-1a 2-krotnie w porównaniu do niepegylowanego interferonu beta-1a, oraz zwiększając systemową ekspozycję na lek [1], [29], [322]. Zmiana właściwości leków przez pegylację ma na celu poprawę skuteczności oraz tolerancji leków, w tym zmniejszenie ich immunogenności [1], [29]. W przeglądzie systematycznym [328] wykazano, że leki poddane pegylacji są co najmniej równie skuteczne i dobrze tolerowane co ich odpowiedniki niepoddane pegylacji. Leki poddane pegylacji są również wygodniejsze w stosowaniu, dlatego są preferowane przez pacjentów, którzy w konsekwencji lepiej stosują się do zaleceń lekarskich i lepiej oceniają wpływ leczenia na jakość życia. Podobnych wyników można oczekiwać również w przypadku peginterferonu beta-1a, który zalecany jest do stosowania co 2 tygodnie [322], natomiast wybrane komparatory są częściej przyjmowane: interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg podawany jest 3 razy na tydzień [393] lub w dawce 30 µg podawany jest 1 raz na tydzień [392], interferon beta-1b w dawce 250 µg stosowany jest co 2. dzień [394]-[395], a octan glatirameru w dawce 20 mg podawany jest codziennie [396]. Dodatkowo, peginterferon beta-1a przyjmowany jest w postaci wstrzyknięcia podskórnego [322], natomiast interferon beta-1a w dawce 30 µg 1xtydzień przyjmowany jest domięśniowo [392], co wiąże się z większym bólem. **Podsumowując, rzadsze stosowanie peginterferonu beta-1a, dodatkowo w formie mniej bolesnego wstrzyknięcia podskórnego, powinno przełożyć się na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich i większą wytrwałość w stosowaniu terapii oraz poprawę współpracy chorego z lekarzem.** Powyższy wniosek potwierdza analiza stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, która wykazała, że ryzyko wystąpienia nawrotu choroby jest istotnie statystycznie ($p < 0,001$) mniejsze u chorych stosujących się do zaleceń w porównaniu do chorych niestosujących się do zaleceń (do nawrotu choroby doszło odpowiednio u 25,0% i 36,5% pacjentów). Ponadto, chorzy stosujący się do zaleceń lekarskich istotnie statystycznie ($p < 0,001$)

rzadziej byli hospitalizowani w związku z chorobą w porównaniu do pacjentów niestosujących się do zaleceń lekarskich (odpowiednio: 7,3% vs 12,1% pacjentów) [429]. Stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich przekłada się również na istotnie statystycznie lepszy stan umysłowy i fizyczny oraz mniejszą niesprawność ruchową i większe prawdopodobieństwo kontynuowania pracy [433]. Zasadniczą przyczyną niestosowania się do zaleceń lekarskich jest częstość przyjmowania leków, konieczność częstszego ich stosowania zwiększa ryzyko niestosowania się do zaleceń, a w konsekwencji gorszych wyników leczenia. Najczęstszymi przyczynami niestosowania się do zaleceń lekarskich wymienianymi przez chorych były: zapomnienie (50,2%), zmęczenie koniecznością przyjmowania zastrzyków (20,4%) oraz trudności związane ze schematem dawkowania (9,5%) [431]. Obciążenie koniecznością leczenia z zastosowaniem interferonów deklarowało 16%-18% chorych, a codziennego stosowania octanu glatirameru - 24% chorych [434]. Dotychczas przeprowadzone analizy wykazały, że odsetek chorych stosujących się do zaleceń lekarskich wyniósł: 57%-66% w przypadku octanu glatirameru, 58%-76% w przypadku interferonu beta-1a podawanego podskórnie i 69%-85% podawanego domięśniowo oraz 64%-70% w przypadku interferonu beta-1b [431], [432].

Warto również zauważyć, że część pacjentów ma problemy z samodzielnym wstrzyknięciem leku, a zwiększająca się wraz z progresją choroby niesprawność ruchowa pogłębia te problemy, co wpływa negatywnie na stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich, a w konsekwencji na jego mniejszą skuteczność. Automatyczne wstrzykiwacze mają na celu ułatwienie pacjentom samodzielne wstrzyknięcie leku [29]. W ramach badania o akronimie ATTAIN [314]-[319] przeprowadzono badanie towarzyszące, w ramach którego oceniano wygodę i bezpieczeństwo stosowania automatycznego wstrzykiwacza. Wyniki badania wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję peginterferonu beta-1a przyjmowanego przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza względem ampułko-strzykawek. Ponadto, pacjenci ocenili, że jednorazowy automatyczny wstrzykiwacz jest wygodny i łatwy w użyciu [314], [317]. Dodatkowo, porównanie z innymi wstrzykiwaczami wskazuje na przewagę produktu zawierającego peginterferon beta-1a w zakresie: wygody i szybkości wstrzyknięcia, braku konieczności rozpuszczania leku oraz braku potrzeby składania wstrzykiwacza przed użyciem (dodanie igły, strzykawki) i rozmontowania po jego użyciu [29].

Podsumowując, pomimo wspomnianych powyżej ograniczeń niniejszej analizy klinicznej, wyniki uzyskane w ramach badań klinicznych wykazały, że peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Ponadto, wyniki meta-analizy sieciowej potwierdziły większą skuteczność kliniczną peginterferonu beta-1a stosowanego w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do placebo oraz porównywalną skuteczność peginterferonu beta-1a względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru w populacji pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną

stwardnienia rozsianego. W zakresie profilu bezpieczeństwa analiza wykazała, że stosowanie peginterferonu beta-1a co 2 tygodnie wiąże się z nieco większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do placebo, ale peginterferon beta-1a był porównywalnie bezpieczny względem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b lub octanu glatirameru. Podsumowując, korzyści odnoszone przez pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, leczonych z zastosowaniem peginterferonu beta-1a stosowanego w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie, przewyższają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

Podstawowymi ograniczeniami, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących peginterferon beta-1a z wybranymi komparatorami (interferon beta-1a, interferon beta-1, octan glatirameru) w analizowanym wskazaniu, z tego względu przeprowadzono meta-analizę sieciową, która jednak zawsze jest obciążona pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako umiarkowaną,
- zidentyfikowano tylko 1 badanie z zastosowaniem peginterferonu beta-1a w analizowanym wskazaniu, jednak wynika to z faktu, że peginterferon beta-1a jest nowym produktem leczniczym (dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2014 roku [391]),
- w badaniach okres obserwacji był zróżnicowany i wahał się od 36 tygodni do 260 tygodni,
- jedynie w przypadku kilku punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie meta-analizy sieciowej,
- nie przeprowadzono meta-analizy sieciowej w zakresie analizy profilu bezpieczeństwa,
- badania RCT włączone do analizy różniły się poziomem wiarygodności, ponieważ według skali *Jadad* oceniono je w zakresie 2-5 punktów,
- badania różniły się oceną metodyki, wyników i jakości dowodów naukowych w skali GRADE,

- w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Badania RCT:

- brak opisu metody randomizacji: ADVANCE [1]-[31], BRAVO [109]-[120], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
- brak zamaskowania: REGARD [131]-[133], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286],
- pojedyncze zamaskowanie: EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], BECOME [287]-[296],
- brak opisu metody zamaskowania (podwójnego): Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281],
- badania jednośrodkowe: Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286],
- niewielkie grupy pacjentów (poniżej 100 osób w ramieniu): Etemadifar i wsp. 2006 [130], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
- utrata w trakcie badania dużej liczby uczestników (>20%): MRSCG [35]-[73] – łącznie 42,9% pacjentów, CONFIRM [177]-[253] – łącznie 21,2% pacjentów, BECOME [287]-[296] – łącznie 25,3% pacjentów,
- krótki czas trwania badania (<1 roku): European/ Canadian GA [270]-[278] – 9 miesięcy,
- brak danych dotyczących przyjętych założeń w badaniu: *superiority* – badanie przewagi analizowanego leku nad komparatorem (założono, że *superiority* względem placebo) czy *non-inferiority* – badanie wykazujące, że analizowany lek nie jest gorszy od komparatora: ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313],
- badania różniły się w ocenie wiarygodności w skali *Jadad*:
 - 5/5 punktów: PRISMS [74]-[108], CombiRx [134]-[148], BEYOND [297]-[313],
 - 4/5 punktów: ADVANCE [1]-[31], BRAVO [109]-[120], IFNB MS [149]-[176],
 - 3/5 punktów: MRSCG [35]-[73], EVIDENCE [121]-[129], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281],
 - 2/5 punktów: Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
- badania różniły się w ocenie metodyki i wyników w skali GRADE:

- wysoka: ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], BEYOND [297]-[313],
- średnia: EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
- badania różniły się w ocenie jakości dowodów naukowych w skali GRADE:
 - A: ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313],
 - B: Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286],
- brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa: Etemadifar i wsp. 2006 [130], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
- analiza w populacji PP: BRAVO [109]-[120], Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], BEYOND [297]-[313],
- istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz Aneks rozdział 14.4.): BRAVO [109]-[120], Etemadifar i wsp. 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286],
- w badaniu o akronimie BECOME [287]-[296] u części (<20%) pacjentów zdiagnozowano klinicznie izolowany zespół,
- w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] część wyników podano wraz z błędem standardowym (SE), dlatego konieczne było jego przeliczenie na odchylenie standardowe (SD) w celu obliczenia średniej różnicy (MD) między porównywanymi grupami z zastosowaniem programu StatsDirect,
- w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31] ze względu na brak wystarczającej liczby danych (średniej, SD/SE, N) nie było możliwe przeprowadzenie części obliczeń przez autorów analizy, wówczas uwzględniano wyniki obliczeń zawartych w publikacjach referencyjnych, jeśli były dostępne takie dane,
- w badaniu o akronimie BRAVO [109]-[120] podwójne zamaskowanie zastosowano przy porównaniu likwinimodu z placebo, ale pojedyncze zamaskowanie zastosowano przy porównaniu z interferonem beta-1a,
- w badaniu o akronimie CONFIRM [177]-[253] podwójne zamaskowanie zastosowano przy porównaniu fumaranu dimetylu z placebo, ale brak zamaskowania przy porównaniu z octanem glatirameru,
- w badaniu o akronimie BEYOND [297]-[313] podwójne zamaskowanie zastosowano przy porównaniu dawek interferonu beta-1b, ale brak zamaskowania przy porównaniu z octanem glatirameru.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badanie o niższej wiarygodności:

Badanie o akronimie ATTAİN [314]-[319] – kontynuacja badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], porównujące zastosowanie peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 lub co 4 tygodnie: brak opisu metody randomizacji, opisane w doniesieniach konferencyjnych i na stronie rejestru badań klinicznych (dotychczas opublikowano jedynie wyniki badania towarzyszącego, oceniającego automatyczny wstrzykiwacz), brak danych dotyczących utraty pacjentów - badanie w toku.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

A. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a z wybranymi komparatorami: interferonem beta-1a, interferonem beta-1b lub octanem glatirameru, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie peginterferonu beta-1a względem wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Z powodu zbyt dużej heterogenności zidentyfikowanych badań (dotyczącej głównie czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych) nie przeprowadzono porównania pośredniego metodą Buchera. Ostatecznie zdecydowano o przeprowadzeniu meta-analizy sieciowej pomiędzy peginterferonem beta-1a i wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu, ponieważ jej wykonanie ma uzasadnienie przy większej liczbie badań klinicznych porównujących efektywność poszczególnych leków, na dużych grupach pacjentów o zbliżonych charakterystykach.

B. Przeszukanie medycznych baz danych umożliwiło odnalezienie randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], w którym bezpośrednio porównano peginterferon beta-1a w dawce 125 µg podawany co 2 lub co 4 tygodnie z placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. Leczenie peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanym co 2 lub co 4 tygodnie kontynuowano przez 2 lata. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych peginterferonem beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie [322] w porównaniu do placebo.

Tabela 43. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego; okres obserwacji 48 tygodni.

Punkt końcowy	RR/HR/MR/MD/ RB/RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Skuteczność kliniczna			
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [główny punkt końcowy badania]	RR=0,644 [0,500; 0,831]^	0,0007^	IS na korzyść peginterferonu beta-1a
Szacunkowa proporcja pacjentów z nawrotem choroby	HR=0,61 [0,47; 0,80]^	0,0003^	
Roczny wskaźnik nawrotów choroby (ARR) wymagających dożylnego leczenia steroidami	RR=0,658 [0,491; 0,881]^	0,0049^	
Roczny wskaźnik hospitalizacji (AHR)	RR=0,559 [0,559; 0,892]^	0,0148^	
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 12 tygodni	HR=0,62 [0,40; 0,97]^	0,0383^	

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	RR/HR/MR/MD/ RB/RR [95% CI]	Wartość p	Komentarz
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 24 tygodnie	HR=0,46 [0,26; 0,81]^	0,0069^	
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach	MR=0,33 [0,27; 0,40]^	<0,0001^	
Liczba nowych aktywnych zmian	MR=0,33 [0,27; 0,40]^	<0,0001^	
Liczba hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach	MD=2,0 [-2,73; -1,27]*	<0,0001^	
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem	MD=-1,2 [-1,55; -0,85]*	<0,0001^	
Atrofia mózgu	bd	0,0841^	NS
FMDA	RB=2,24 [1,76; 2,84]*	<0,0001^	IS na korzyść peginterferonu beta-1a
Ocena w skali SF-12 – ocena fizyczna	MD=-3,09 [-0,66; -5,51]^	0,0126^	
Ocena w skali EQ-5D	MD=0,10 [0,04; 0,17]^	0,0024^	
CMPD - ocena w skali MSIS-29	RR=0,77 [0,61; 0,96]*	<0,05*	
Profil bezpieczeństwa			
Działania niepożądane	RR=1,13 [1,08; 1,18]*	<0,05*	IS na niekorzyść peginterferonu beta-1a
Poważne działania niepożądane	RR=1,66 [1,21; 2,27]*	<0,05*	
Ciężkie działania niepożądane ogółem	RR=0,71 [0,51; 0,98]*	<0,05*	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR=1,69 [1,55; 1,84]*	<0,05*	
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu	RR=3,49 [1,56; 7,83]*	<0,05*	
Zgon	RR=0,49 [0,06; 3,72]*	>0,05*	NS

IS – istotna statystycznie różnica. NS – nieistotna statystycznie różnica. RR (ang. *Rate Ratio*) – wskaźnik częstości. RR (ang. *Relative Risk*) – ryzyko względne (dychotomiczne punkty końcowe). ^ Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [1], [5], [8], [29]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Stosowanie peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie, w porównaniu do placebo, było istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczne w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszianego w okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni. W zakresie profilu bezpieczeństwa, peginterferon beta-1a w dawce 125 µg przyjmowany co 2 tygodnie wywoływał istotnie statystycznie więcej działań niepożądanych w porównaniu do placebo.

Ponadto, w 2. roku leczenia odnotowano dalszą poprawę wyników uzyskiwanych przez pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszianego.

C. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 16 randomizowanych badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w meta-analizie sieciowej, umożliwiającej porównanie efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a względem wybranych komparatorów: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru. W badaniach stosowano w zarejestrowanych dawkach: peginterferon beta-1a, interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru oraz placebo lub leczenie objawowe w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozszianego, w

okresie obserwacji wynoszącym 36-260 tygodni: peginterferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31], interferon beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120], interferon beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176], octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281], interferon beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130], interferon beta-1a (44 µg 3xtydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1xtydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129], interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133], interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313].

Tabela 44. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru i placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego; okres obserwacji 36-260 tygodni.

Punkt końcowy		RR/HR [95% CI]^	Wartość p^	Komentarz
Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a 125 µg podawanego co 2. tydzień vs				
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)	interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	RR=0,877 [0,650; 1,196]	>0,05^	NS
	interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=0,954 [0,696; 1,307]	>0,05^	
	interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	RR=0,916 [0,642; 1,300]	>0,05^	
	interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	RR=0,984 [0,724; 1,359]	>0,05^	
	octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,001 [0,749; 1,373]	>0,05^	
	placebo	RR=0,650 [0,493; 0,967]	<0,05^	IS na korzyść peginterferonu beta-1a
Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące	interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	HR=0,737 [0,427; 1,257]	>0,05^	NS
	interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	HR=0,710 [0,419; 1,172]	>0,05^	
	interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	HR=0,749 [0,421; 1,295]	>0,05^	
	interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	HR=0,834 [0,485; 1,425]	>0,05^	
	octan glatirameru 20 mg/dobę	HR=0,707 [0,420; 1,159]	>0,05^	
	placebo	HR=0,579 [0,366; 0,891]	<0,05^	IS na korzyść peginterferonu beta-1a
Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy	interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	HR=0,535 [0,282; 0,987]	<0,05^	NS
	interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	HR=0,799 [0,229; 3,313]	>0,05^	
	interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	HR=0,053 [0,275; 1,091]	>0,05^	
	octan glatirameru 20 mg/dobę	HR=0,619 [0,315; 1,186]	>0,05^	
	placebo	HR=0,431 [0,243; 0,732]	<0,05^	IS na korzyść peginterferonu beta-1a
Roczny wskaźnik	interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=0,972 [0,002; -484,40]	>0,05^	NS

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy		RR/HR [95% CI]^	Wartość p^	Komentarz
nawrotów choroby wymagających hospitalizacji	interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	RR=0,987 [0,005; -199,40]	>0,05^	
	interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	RR=0,695 [0,001; -301,70]	>0,05^	
	octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,091 [0,002; -461,40]	>0,05^	
	placebo	RR=0,556 [0,007; -42,020]	>0,05^	
Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia	interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	RR=0,970 [0,188; 11,91]	>0,05^	
	interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=1,077 [0,212; 17,68]	>0,05^	
	interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	RR=0,955 [0,181; 4,520]	>0,05^	
	interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	RR=0,876 [0,171; 3,509]	>0,05^	
	octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,101 [0,213; 6,320]	>0,05^	
	placebo	RR=1,282 [0,242; 1,916]	>0,05^	

IS – istotna statystycznie różnica. NS – nieistotna statystycznie różnica. RR (ang. *Rate Ratio*) – wskaźnik częstości. ^ Wyniki podane w publikacji referencyjnej [32].

Peginterferon beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie, okazał się istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w odniesieniu do: rocznego wskaźnika rzutów choroby, potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej trwającej 3 lub 6 miesięcy oraz w porównaniu do interferonu beta-1a w dawce 30 µg podawanej 1xtydzień w odniesieniu do potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej trwającej 6 miesięcy w okresie obserwacji 36-260 tygodni. Meta-analiza sieciowa wykazała statystycznie podobną skuteczność kliniczną peginterferonu beta-1a w porównaniu do wybranych komparatorów (interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru) w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych. Należy jednak zaznaczyć, że stosowanie peginterferonu beta-1a prowadziło do klinicznie większej redukcji: rocznego wskaźnika rzutów choroby, ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące lub 6 miesięcy oraz rocznego wskaźnika nawrotów choroby wymagających hospitalizacji, w porównaniu do wybranych komparatorów.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała najwyższe roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub zgonu w odniesieniu do peginterferonu beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów. Należy jednak podkreślić, że badania kliniczne II-III fazy nie są zaprojektowane do testowania hipotez z zakresu bezpieczeństwa lub stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między porównywanymi opcjami terapeutycznymi, z tego względu w ramach meta-analizy sieciowej wyniki przedstawiono w postaci rocznego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych [32].

D. Badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN [314]-[319] stanowi kontynuację badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], a jego celem jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w długim okresie czasu (badanie jest w toku). Dotychczas w ramach badania towarzyszącego wykazano wygodę i bezpieczeństwo stosowania automatycznego wstrzykiwacza.

E. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o referencje [322], [323], potwierdza dobrą tolerancję peginterferonu beta-1a przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i bezpieczeństwo jego stosowania.

F. Wnioski zawarte w opracowaniu (badaniu) wtórnym [327] są zgodne z wnioskami niniejszej analizy klinicznej, wskazującej na efektywność kliniczną peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Ponadto, wnioski wypływające z opracowania wtórnego [328] wskazują, że leki poddane pegylacji są co najmniej równie skuteczne i dobrze tolerowane co ich odpowiedniki niepoddane pegylacji, ponadto są również wygodniejsze w stosowaniu, a przez to preferowane przez pacjentów.

G. Podsumowując, peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie jest istotnie statystycznie i klinicznie bardziej skuteczny od placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Ponadto, peginterferon beta-1a w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie jest statystycznie porównywalnie skuteczny co wybrane komparatory: interferon beta-1a, interferon beta-1b lub octan glatirameru, w analizowanej populacji chorych, jednak jego stosowanie prowadzi do klinicznie większej poprawy stanu pacjentów. W zakresie profilu bezpieczeństwa peginterferon beta-1a stosowany w zarejestrowanej dawce 125 µg co 2 tygodnie w niewielkim stopniu zwiększał ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do placebo i był porównywalnie bezpieczny co interferon beta-1a, interferon beta-1b lub octan glatirameru.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Pierwotne badania kliniczne

Randomizowane badania kliniczne

Peginterferon beta-1a versus placebo - badanie o akronimie ADVANCE

- [1] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(7): 657-665.
- [2] Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon Beta-1a May Improve Recovery Following Relapses: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN).* 2014. 17.1.002.
- [3] Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon Beta-1a May Improve Recovery Following Relapses: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN).* 2014. S4.003.
- [4] Newsome SD, Scott TF, Kieseier BC et al. Peginterferon beta-1a may improve recovery following relapses in the ADVANCE relapsing-remitting multiple sclerosis study. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS).* *Int J MS Care.* 2014: 61-62, DX58.
- [5] Arnold D, Kieseier B, Sheikh S et al. Peginterferon Beta-1a Significantly Increases the Proportion of Patients with Freedom from Measured Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the ADVANCE Study. *American Academy of Neurology (AAN).* 2014. S4.007.
- [6] Deykin A, Arnold D, Hung S et al. Interim Analysis of 2-year Clinical Efficacy and Safety of Peginterferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study. *American Academy of Neurology (AAN).* 2014. S4.005.
- [7] Newsome SD, Kieseier BC, Balcer LJ et al. Efficacy and safety of peginterferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the ADVANCE study. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS).* *Int J MS Care.* 2014: 61, DX57.
- [8] Kitner E, Guo S, Altincatal A et al. Peginterferon beta-1a treatment reduces the impact of multiple sclerosis relapse and disability progression on health-related quality of life: results from the ADVANCE trial. P4.177. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. April 26 – May 3, 2014. Philadelphia, PA, USA.
- [9] Kinter B, Guo S, Altincatal A et al. Factors influencing clinically meaningful physical deterioration in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the ADVANCE study. *European Federation of Neurological Societies (EFNS).* *EFNS Eur J Neurol.* 2014; 21 (Suppl. 1): 463, PP1241.
- [10] Kinter B, Guo S, Altincatal A et al. Impact of peginterferon beta-1a treatment and disease factors on risk of physical deterioration in patients with multiple sclerosis: ADVANCE study. *Mult. Scler.* 2014; 20 (S1): 100.
- [11] Kinter B, Guo S, Altincatal A et al. Peginterferon beta-1a reduces psychological impact of multiple sclerosis relapses: results from the ADVANCE study. *European Federation of Neurological Societies (EFNS).* *EFNS Eur J Neurol.* 2014; 21 (Suppl. 1): 681, PP4158.
- [12] Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon beta-1a may improve recovery following relapses: post-hoc analyses of the pivotal phase 3 ADVANCE study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Federation of Neurological Societies (EFNS).* *EFNS Eur J Neurol.* 2014; 21 (Suppl. 1): 463, PP1240.
- [13] Kieseier B, Arnold D, Zhu Y et al. Subgroup and Sensitivity Analyses of the Primary Endpoint from the Peginterferon Beta-1a ADVANCE Study: A Pivotal Phase 3 Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN).* 2014. P3.169.

- [13a] Kieseier B, Arnold D, Zhu Y et al. Subgroup and Sensitivity Analyses of the Primary Endpoint from the Peginterferon Beta-1a ADVANCE Study: A Pivotal Phase 3 Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. American Academy of Neurology (AAN). 2014. P3.169 – poster.
- [14] White JT, Kieseier BC, Newsome SD et al. Immunogenicity with peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the randomised phase 3 multicentre ADVANCE study in relapsing-remitting multiple sclerosis. European Federation of Neurological Societies (EFNS). EFNS Eur J Neurol. 2014; 21 (Suppl. 1): 346, EP4152.
- [15] Newsome SD, Kieseier BC, White JT et al. Immunogenicity with peginterferon beta-1a: 2-year data from the ADVANCE study in relapsing-remitting multiple sclerosis. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). Int J MS Care. 2014: 5-6, DX04.
- [16] Centonze D, Robertson C, Halper J et al. Application of the Delphi technique for evaluation of the tolerability profile pefylated interferon beta-1a. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). Int J MS Care. 2014: 45, DX23.
- [17] Hu X, Cui Y, White J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peginterferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study. American Academy of Neurology (AAN). 2014. P3.194.
- [18] Calabresi P, Kieseier B, Arnold D et al. Clinical efficacy and safety of peginterferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Data from the pivotal phase 3 advance study. Neurology. 2013; 80:1 Meeting Abstracts, S31.006.
- [19] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. PEGinterferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Phase 3 ADVANCE. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). 2013; DX05.
- [20] Kieseier B. Subgroup and sensitivity analyses of the primary endpoint from the peginterferon beta-1a ADVANCE study: a pivotal phase 3 study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [21] Arnold D. Magnetic resonance imaging results from the first year of the ADVANCE study, a pivotal phase 3 trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [21a] Arnold D. Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis. BMC Neurology. 2014;14(240): 1–11.
- [22] Calabresi P. Peginterferon beta-1a provides improvements in clinical and radiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: year 1 findings from the phase 3 ADVANCE study. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [23] Kieseier B. Effect of peginterferon beta-1a on disability progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [23a] Kieseier B. Effect of peginterferon beta-1a on disability progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: year 1 data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013 – poster.
- [24] Kieseier B. Safety and tolerability of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [25] White J. Immunogenicity with peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2013.
- [26] Calabresi P, Kieseier B, Arnold D et al. Advance phase 3 study of pegylated interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis: Patient baseline characteristics. Neurology. 2012; 78:1 Meeting Abstract, P01.133.
- [27] Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: Baseline characteristics. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). 2012. DX60.

- [28] Calabresi PA, Arnold D, Balcer L et al. The ADVANCE phase 3 study of PEGylated interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: rationale and design. 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRMS) & 15th Annual conference of Rehabilitation in MS (RIMS). S319-320. 13.10.2010 – 16.10.2010. Multiple Sclerosis. 2010; 16: S319-320.
- [29] Plegridy (peginterferon beta-1a). Global Value Dossier. Version 1.0. April 2014. Materiał od Zamawiającego opracowanie.
- [30] Kieseier B, Arnold D, Balcer L et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. Mult. Scler. 2014, Nov 28: 1–11.
- [31] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00906399>, lipiec 2014.

Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową

- [32] An update to SR & MTC of injectable DMTs in relapsing multiple sclerosis. Version 1.0. Report May 2014. Materiał od Zamawiającego opracowanie.
- [33] Timberlake Kinter E. Mixed treatment comparison. March 21, 2014 (prezentacja). Materiał od Zamawiającego opracowanie.
- [34] Tolley K, Hutchinson M, Pachner A i wsp. Systematic literature review and network meta-analysis of pegylated interferon beta-1a and disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult. Scler. 2014; 20 (S1): 209.

Interferon beta-1a *versus* placebo

Badanie o akronimie MSCRG

- [35] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, i wsp. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology. 1996; 39(3): 285-294.
- [36] Rudick RA, Lee JC, Cutter GR, i wsp. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis eight-year follow-up. Archives of Neurology. 2010; 67(11): 1329-1335.
- [37] Molyneux PD, Brex PA, Fogg C, i wsp. The precision of TI hypointense lesion volume quantification in multiple sclerosis treatment trials: A multicenter study. Multiple Sclerosis. 2000; 6(4): 237-240.
- [38] Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i wsp. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: Results from a trial of intramuscular interferon (beta)-1a. Multiple Sclerosis. 2011; 17(6): 734-742.
- [39] Bermel RA, You X, Pace A, i wsp. Early response to interferon beta-1a predicts clinical outcome 15 years later in Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis. 2010; 16(10): S314. Abstract P891.
- [40] Fisher E, Nakamura K, Pace A, i wsp. Associations between grey matter atrophy and disability in a placebo-controlled trial of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2010; 16(10): S303. Abstract P864.
- [41] Scott T, Foulds P, You X. Effects of intramuscular interferon beta-1a on functional status score components of the Expanded Disability Status Scale (EDSS): Results from the MSCRG study. Multiple Sclerosis. 2010; 16(10): S69-S70. Abstract P229.
- [42] Rudick RA, Cutter GR, Baier M, i wsp. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. Multiple Sclerosis. 2005; 11(6): 626-634.
- [43] Bermel RA, Puli SR, Rudick RA, i wsp. Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity. Archives of Neurology. 2005; 62(9): 1371-1376.
- [44] Herndon RM, Rudick RA, Munschauer III FE, i wsp. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex(registered trademark) treatment in patients with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2005; 11(4): 409-419.
- [45] Rudick RA, Lee JC, Simon J, i wsp. Defining interferon (beta) response status in multiple sclerosis patients. Annals of Neurology. 2004; 56(4): 548-555.
- [46] Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, i wsp. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2003; 9(5): 529-534.

- [47] Granger CV, Wende K, Brownscheidle CM. Use of the FIM instrument in a trial of intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2003; 82(6): 427-436.
- [48] Miller DM, Rudick RA, Baier M, i wsp. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9(1): 1-5.
- [49] Fisher E, Rudick RA, Simon JH, i wsp. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002; 59(9): 1412-1420.
- [50] Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD, i wsp. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2001; 57(12 SUPPL. 5): S25-S30.
- [51] Rudick RA, Cutter G, Baier M, i wsp. Use of the multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(10): 1324-1330.
- [52] Rudick RA, Fisher E, Lee JC, i wsp. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: Relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon (beta)1a. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6(6): 365-372.
- [53] Simon JH, Lull J, Jacobs LD, i wsp. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon (beta)-1a. *Neurology*. 2000; 55(2): 185-192.
- [54] Rudick RA, Fisher E, Lee JC, i wsp. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 1999; 53(8): 1698-1704.
- [55] Rudick RA, Cookfair DL, Simonian NA, i wsp. Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex(registered trademark) (IFN(beta)-1a) for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 1999; 93(1-2): 8-14.
- [56] Goodkin DE, Priore RL, Wende KE, i wsp. Comparing the ability of various composite outcomes to discriminate treatment effects in MS clinical trials. *Multiple Sclerosis*. 1998; 4(6): 480-486.
- [57] Simon JH, Jacobs LD, Campion M, i wsp. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon (beta)-1a for relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1998; 43(1): 79-87.
- [58] Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, i wsp. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1995; 1(2): 118-135.
- [59] Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i wsp. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(5): 588-596
- [60] Rudick RA, Jacobs L, Alam J, i wsp. Toxicity of recombinant intramuscular recombinant interferon B in multiple sclerosis patients. *Annals of Neurology*. 1995; 38 Suppl 2, 313. Abstract M115.
- [61] Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i wsp. Early Predictors of Long-Term Response to Therapy in a 15-Year Follow-Up Study of Intramuscular Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009*. Abstract P02.117.
- [62] Weinstock-Guttman B, Bermel R, Bourdette D, i wsp. Improved Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis on Long-Term Intramuscular Interferon Beta-1a: A 15-Year Study. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009*. Abstract P05.138.
- [63] Weinstock-Guttman B, Bermel R, Bourdette D, i wsp. Comparing Patient-Reported and Physician-Reported EDSS Scores in Patients from ASSURANCE. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009*. Abstract P05.139.
- [64] Herbert J, Weinstock-Guttman B, Foulds P, You X. Impact of Intramuscular Interferon Beta-1a on Multiple Sclerosis Disease Severity: Analysis of Patients from the MSCRG and ASSURANCE Studies Using the Multiple Sclerosis Severity Scale. *American Academy of Neurology (AAN), 62nd Annual Meeting, Ontario, Canada, 2010*. Abstract P06.161.
- [65] Nakamura K, Rudick R, Lee JC, i wsp. Effect of Intramuscular Interferon beta-1a on Gray Matter Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN), 62nd Annual Meeting, Ontario, Canada, 2010*. Abstract PD5.008.

- [66] Bermel R, Weinstock-Guttman B, Foulds P, i wsp. Evaluating the predictive value of early indicators of long-term disability in ASSURANCE. 5th Joint Triennial Congress of The European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS/ECTRIMS), Amsterdam, 2011. Abstract P1011.
- [67] Scott T, Laforet G, You X. Identifying patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who have aggressive disease characterized by rapid disability progression. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1): P05.093.
- [68] Scott TF, Laforet G, You X. Aggressive relapsing multiple sclerosis characterized by rapid disability progression. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013; 2: 370-376.
- [69] Fisher E, Rudick RA, Cutter G, i wsp. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6: 373-377.
- [70] Bermel RA, You X, Foulds P, i wsp. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol*. 2013; 73(1): 95-103.
- [71] Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, i wsp. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1998; 50(5): 1266-1272.
- [72] Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, i wsp. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*. 1999; 53(1): 139-148.
- [73] Scott TF, You X, Foulds P. Functional system scores provide a window into disease activity occurring during a multiple sclerosis treatment trial. *Neurol Res*. 2011; 33(5): 549-552.

Badanie o akronimie PRISMS

- [74] Ebers GC, Rice G, Lesaux J, i wsp. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352(9139): 1498-1504.
- [75] Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, i wsp. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6): 944-953.
- [76] Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Hanninen A, i wsp. Downregulation of VLA-4 on T cells as a marker of long term treatment response to interferon beta-1a in MS. *Journal of Neuroimmunology*. 2005; 167(1-2): 175-182.
- [77] Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, i wsp. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2011; 4(1): 3-14.
- [78] Sormani MP, Cornelisse P, Signori A, i wsp. Predicting response to interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10): S300-S301. Abstract P857.
- [79] Traboulsee A, Uitdehaag BMJ, Kappos L, i wsp. Measures of treatment adherence as prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10): S165-S166. Abstract P492.
- [80] Traboulsee A, Uitdehaag B, Kappos L, i wsp. Baseline/pre-study characteristics and measures of early clinical and magnetic resonance imaging activity as prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10): S283. Abstract P813.
- [81] Zhao GJ, Traboulsee A, Li D, i wsp. Can changes of the third ventricular width on MRI demonstrate treatment effect in patients with multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285, S200. Abstract PO10-TU-19.
- [82] Freedman MS, Forrestal FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon (beta)-1a: Analysis of the PRISMS study. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(9): 1234-1241.
- [83] Zhao Y, Traboulsee A, Petkau AJ, Li D. Regression of new gadolinium enhancing lesion activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2008; 70(13 PART 2): 1092-1097.
- [84] Oger J, Francis G, Chang P. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: The PRISMS study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 237(1-2): 45-52.
- [85] Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon (beta)-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-Year data from the PRISMS study. *European Journal of Neurology*. 2005; 12(8): 649-656.

- [86] Francis GS, Rice GPA, Alsup JC. Interferon (beta)-1a in MS: Results following development of neutralizing antibodies in PRISMS. *Neurology*. 2005; 65(1): 48-55.
- [87] Soilu-Hanninen M, Koskinen JO, Laaksonen M, i wsp. High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65(1): 153-155.
- [88] Liu C, Blumhardt LD. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a relapsing-remitting multiple sclerosis: A categorical disability trend analysis. *Multiple Sclerosis*. 2002; 8(1): 10-14.
- [89] Patten SB, Metz LM. Interferon (beta)-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: An analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7(4): 243-248.
- [90] Hughes R, Francis G. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-(beta)-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(12): 1628-1636.
- [91] Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1999; 67(4): 451-456.
- [92] Li DKB, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-(beta)1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1999; 46(2): 197-206.
- [93] O'Connor P. Interferon-(beta)1a reduced relapses at 2 years in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Evidence-Based Medicine*. 1999; 4(3): 74-75.
- [94] Traboulsee A, Constantinescu C, Kappos L, i wsp. Impact of cumulative dose and time on magnetic resonance imaging and clinical outcomes during long-term treatment with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9): S126-S127.
- [95] Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, i wsp. Associations between annualized relapse rate and long-term exposure to subcutaneous interferon beta-1a in the Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS) long-term follow-up. *Journal of Neurology*. 2010; 257(Suppl 1): S148.
- [96] Jeffery D, Rivera VM. Long-term effects of interferon beta-1a dose on relapse rate in relapsing remitting multiple sclerosis: results from a post-hoc analysis of PRISMS study data. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009. Abstract P05.126.*
- [97] Jeffery D, Rivera VM. A post-hoc analysis of cumulative dose effects of subcutaneous interferon beta-1a on clinical and mri outcomes in relapsing remitting multiple sclerosis: results over the long term. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009. Abstract P05.133.*
- [98] Herbert J. Effect of subcutaneous interferon beta-1a on multiple sclerosis severity: findings from the PRISMS study. *American Academy of Neurology (AAN), 61st Annual Meeting, Seattle, Washington, 2009. Abstract P05.142.*
- [99] Traboulsee A, Uitdehaag BMJ, Kappos L, i wsp. Measures of early clinical activity as prognostic factors for long-term clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN), 62nd Annual Meeting, Ontario, Canada, 2010. Abstract S01.005.*
- [100] Zhao G, Traboulsee A, Riddehough A, i wsp. Can changes of the third ventricular width demonstrate treatment effect in patients with multiple sclerosis? *25th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany, 2009. Abstract P714.*
- [101] Coyle P, Singer B, Cohen B, i wsp. Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the Prevention of Relapses and Disability by Interferon Beta- 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis study: results of a post hoc analysis. *25th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Dusseldorf, Germany, 2009. Abstract P780.*
- [102] Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, i wsp. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 77(18): 1684-1690.
- [103] Kappos L, Cornelisse P, Lehr L, i wsp. Relation of long-term exposure to subcutaneous interferon-beta-1a with clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS-15 study. *28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.*

- [104] Cornelisse P, Lehr L, Baldinetti F. Baseline predictors of mortality in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS-15 study. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [105] Kappos L, Uitdehaag B, Kuhle J, i wsp. Prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of 15-year data from the PRISMS study. *Journal of Neurology*. 2013; 260, S14-S15.
- [106] Kappos L, Verdun Di Cantogno E, i wsp. Cumulative dose-effect of up to 15 years of subcutaneous interferon beta-1a on clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analysis of patients from the PRISMS study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1): S110.
- [107] Cascione M, Gaines C, Fang J, i wsp. Early and Consistent Reduction in Relapses among Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon Beta-1a: A *Post-Hoc* Analysis of PRISMS Data. *ANN*. 2014. P3.182.
- [108] Cascione M, Gaines C, Fang J, i wsp. Early and Consistent Benefits of Subcutaneous Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Post-Hoc Analysis of PRISMS Data. *ACRIMS. Int J MS Care*. 2014: 55-56, DX46.

Badanie o akronimie BRAVO

- [109] Vollmer TL, Soelberg-Sorensen P, Arnold DL. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Joint triennial congress of the European and Americas Committees for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam, the Netherlands. ECTRIMS/ACTRIMS. 2011.
- [110] Sorensen P, Vollmer T, Arnold D, i wsp. Benefit-to-risk ratio comparison of oral laquinimod and interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Study design of the 2-year phase III BRAVO trial. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9): S119-S120.
- [111] Carroll CA, Oleen-Burkey MA. Assessing variations in transitions in employment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with either laquinimod, interferon beta 1-a or placebo: Exploratory evidence from the United States substudy of bravo. *Value in Health*. 2012; 15(4): A149. Abstract PND44.
- [112] Vollmer T, Sorensen PS, Selmaj K, i wsp. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2014; 1-11.
- [113] Vollmer T, Sorensen PS, Selmaj K, i wsp. Results of switching to laquinimod in the open-label extension phase of the BRAVO study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 489. Abstract P1055.
- [114] Comi G, Vollmer T, Cutter G, i wsp. Disease progression in relapse-free patients treated with laquinimod. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 477-478. Abstract P1036.
- [115] Rocca MA, Comi G, Jeffery D, i wsp. Predicting brain volume loss at two years as a function of MRI activity in the first year with laquinimod. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 131-132. Abstract P361.
- [116] Sorensen P, Cutter G, Vollmer T, i wsp. The risk of disability progression is associated with multiple sclerosis functional composite (MSFC) scores in the laquinimod phase 3 trials. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 490-491. Abstract P1057.
- [117] Sormani MP, Cutter G, Comi G, i wsp. Evaluating the relationship between laquinimod's effects on relapse and disability progression. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 503. Abstract P1080.
- [118] Carroll CA, Lindgren P, Lang A. Assessing prognostic factors of severe relapse requiring hospitalisation and/or IV methylprednisolone in RRMS treated with placebo or laquinimod: Pooled analysis from the ALLEGRO and BRAVO trials. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4): 341.
- [119] Vollmer T, Comi G, Sorensen PS, i wsp. Clinical efficacy of laquinimod for the treatment of multiple sclerosis; pooled analyses from the ALLEGRO and BRAVO phase III trials. *Neurology*. 2012; 78(1): Abstract S01.007.
- [120] Comi G, Vollmer T, Sorensen PS, i wsp. Pooled analyses from the allegro and bravo trials on the safety and tolerability of laquinimod as a multiple sclerosis treatment. *Neurology*. 2012; 78(1): Abstract P04.132.

Interferon beta-1a *versus* interferon beta-1a

Badanie o akronimie EVIDENCE

- [121] Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon (beta)-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(9): 2031-2048.
- [122] Graber JJ, Ford D, Zhan M, i wsp. Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: Correlations with interferon dose and MRI response. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 185(1-2): 168-174.
- [123] Traboulsee A, Al-Sabbagh A, Bennett R, i wsp. Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study. *BMC Neurology*. 2008; 8, 11.
- [124] Panitch H, Goodin D, Francis G, i wsp. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 239(1): 67-74.
- [125] Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. *Archives of Neurology*. 2005; 62(11): 1681-1683.
- [126] Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, i wsp. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: The EVIDENCE study. *Archives of Neurology*. 2005; 62(5): 785-792.
- [127] Graber J, Zhan M, Ford D, i wsp. Interferon-(beta)-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: Implications for its mode of action in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2005; 161(1-2): 169-176.
- [128] Panitch H, Goodin DS, Francis G, i wsp. Randomized, comparative study of interferon (beta)-1a treatment regimens in MS: The evidence trial. *Neurology*. 2002; 59(10): 1496-1506.
- [129] Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, i wsp. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study. *Journal of Neurology*. 2005; 252(1): 8-13.

Interferon beta-1a *versus* interferon beta-1a *versus* interferon beta-1b

Badanie Etemadifar i wsp. 2006

- [130] Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006; 113(5): 283-287.

Interferon beta-1a *versus* octan glatirameru

Badanie o akronimie REGARD

- [131] Mikol DD, Barkhof F, Chang P, i wsp. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology*. 2008; 7(10): 903-914.
- [132] Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F, i wsp. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon (beta)-1a (Rebif(registered trademark) New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(2): 219-228.
- [133] Freedman S. Assessing a tool to predict disease activity in patients with multiple sclerosis: a post-hoc analysis of clinical trial data on patients treated with subcutaneous interferon beta-1a. *ECTRIMS*. 2013.

Badanie o akronimie CombiRx

- [134] Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, i wsp. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2013; 73(3): 327-340.
- [135] Lublin F, Cofield S, Cutter G, i wsp. EDSS changes in CombiRx: Blinded, 7-year extension results for progression and improvement. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2013. Abstract P04.121.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- [136] Wolinsky J, Narayana P, Nelson F, i wsp. The CombiRx Trial: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized Study Comparing the Combined Use of Interferon Beta-1a and Glatiramer Acetate to Either Agent Alone in Participants with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis-MRI Outcomes. *Neurology*. 2012; 78(1): Abstract S11.002.
- [137] Lublin F, Cofield S, Gustafson T, i wsp. Assessment of relapse activity in the CombiRx randomised clinical trial. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [138] Cutter G, Cofield S, Gustafson T, i wsp. EDSS changes and progression in the CombiRx randomised clinical trial: 3-year results. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [139] Lindsey JW, Scott TF, Lynch SG, i wsp. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1(2): 81-86.
- [140] Lublin F, Cofield S, Cutter G, i wsp. Relapse activity in the combirx trial: blinded, 7-year extension results. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2013. Abstract S01.002.
- [141] Wolinsky J, Salter A, Narayana P, i wsp. MRI outcomes in CombiRx: blinded, 7-year extension results. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2013. Abstract S01.003.
- [142] Nelson F, Salter A, Narayana P, i wsp. MRI outcomes and MS diagnosis criteria in the CombiRx trial. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*. 2013. Abstract 3.2.
- [143] Gustafson T, Powell CS, Salter A, i wsp. Data management and monitoring in the CombiRx randomized trial. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*. 2013. Abstract DX32.
- [144] Bashir K, Cofield SS, Cutter G, i wsp. Clinical outcomes and MS diagnosis criteria in the CombiRx trial. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*. 2013. Abstract P42.
- [145] Gustafson T, Wang J, Lublin F, i wsp. Utility of telephone assessments in CombiRx for notification of new multiple sclerosis symptoms. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 341-342. Abstract P765.
- [146] Narayana PA, Govindarajan KA, Goel P, i wsp. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study. *NeuroImage: Clinical*. 2013; 2(1): 120-131.
- [147] Lalys F, Freeman L, Lincoln J, i wsp. Predicting Confirmed Disability Progression In MS: Importance Of Early On-Treatment MRI Changes On Modeling The CombiRx Trial Database. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2014. Abstract P3.157.
- [148] Gustafson T, Lublin FD, Wolinsky JS, i wsp. Weight and body-mass index changes over 7 years in CombiRx. *ACRIMS. Int J MS Care*. 2014; 66, DX67.

Interferon beta-1b versus placebo

Badanie o akronimie IFNB MS

- [149] Sibley WA, Duquette P, Knobler RL, i wsp. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45(7): 1277-1285.
- [150] Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, i wsp. Long-term follow-up of the original interferon-(beta)1b trial in multiple sclerosis: Design and lessons from a 16-year observational study. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(8): 1724-1736.
- [151] Reder AT, Ebers G, Cutter G, i wsp. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1b trial in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10): S318-S319. Abstract P903.
- [152] Goodin DS, Ebers G, Cutter G, i wsp. Long-term follow-up 20 years after the pivotal interferon beta-1b multiple sclerosis trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285, S118-S119. Abstract FP39-WE-01.
- [153] Kremenchutzky M. Long-term evolution of anti-INF(beta) antibodies in IFN(beta)-treated MS patients: The London, Canada, MS Clinic experience. *Neurology*. 2003; 61(9 SUPPL. 5): S29-S30.
- [154] Duquette P, Girard M, Despault L, i wsp. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 655-661.
- [155] Paty DW, Li DKB. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 662-667.

- [156] Zhao GJ, Koopmans RA, Li DKB, i wsp. Effect of interferon (beta)-1b in MS: Assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. *Neurology*. 2000; 54(1): 200-206.
- [157] Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, i wsp. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon (beta)-1b. *Neurology*. 1996; 47(6): 1463-1468.
- [158] Sibley WA. Clinical efficacy of interferon beta-1b in multiple sclerosis: The US/Canadian multicentre trial evidence. *Clinical Immunotherapeutics*. 1996; 5(SUPPL. 1): 41-46.
- [159] Whitaker JN, Kachelhofer RD, Bradley EL, i wsp. Urinary myelin basic protein-like material as a correlate of the progression of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1995; 38(4): 625-632.
- [160] Petkau AJ, White RA, Ebers GC, i wsp. Longitudinal analyses of the effects of neutralizing antibodies on interferon beta-1b in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2004; 10(2): 126-138.
- [161] Lacy M, Hauser M, Pliskin N, i wsp. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: A 16-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(13): 1765-1772.
- [162] Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, i wsp. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-(beta)-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010; 74(23): 1877-1885.
- [163] Goodin D, Reder A, Ebers G, i wsp. Mortality outcomes for interferon beta-1b vs placebo 21 years following randomization. American Academy of Neurology (AAN) 63rd Annual Meeting, Honolulu, Hawaii. 2011. Abstract P07.163.
- [164] Goodin D, Reder A, Ebers G, i wsp. Predictive value of baseline and short-term outcomes on mortality in multiple sclerosis: data from the Interferon Beta-1b 21-Year Long-Term Follow-Up Study. 5th Joint Triennial Congress of The European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS/ECTRIMS), Amsterdam. 2011. Abstract P940.
- [165] Reder A, Goodin D, Ebers G, i wsp. Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. 5th Joint Triennial Congress of The European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS/ECTRIMS), Amsterdam. 2011. Abstract P514.
- [166] Goodin DS, Ebers G, Cutter G, i wsp. Mortality outcomes for interferon beta-1b versus placebo 21 years following randomization. *Annals of Neurology*. 2011; 70(suppl 15): S66. Abstract T1702.
- [167] Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, i wsp. Survival in MS A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN(beta)-1b trial. *Neurology*. 2012; 78(17): 1315-1322.
- [168] Reder A, Goodin D, Ebers G, i wsp. Clinical outcomes and cause of death for interferon beta-1b versus placebo, 21 years following randomization. *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1): P04.129.
- [169] Ebers G, Cutter G, Rametta M, i wsp. Cause of death in multiple sclerosis patients from a 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10): S412-S413. Abstract P429.
- [170] Ebers GC, Cook S, Cutter G, i wsp. Cause of death in multiple sclerosis patients from the 21-year long-term follow-up study. *European Journal of Neurology*. 2011; 18, 60. Abstract SC318.
- [171] Reder A, Goodin D, Ebers G, i wsp. Survival outcomes and cause of death from the 21-year long-term follow up study. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). 2012. Abstract DX06.
- [172] Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, i wsp. Cause of death in MS: Long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN(beta)-1b study. *BMJ Open*. 2012; 2(6): e001972.
- [173] Reder AT, Goodin D, Ebers G, i wsp. Survival outcomes and cause of death from the 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(12): 1865. Abstract A131.
- [174] Reder AT, Goodin D, Ebers G, i wsp. MS-related causes of death and clinical outcomes in patients from the 21-year long-term follow-up study of interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5): 680-681.
- [175] Ebers GC, Traboulsee A, Li D, i wsp. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2010; 81(8): 907-912.
- [176] Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, i wsp. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(3): 282-287.

Octan glatirameru versus placebo

Badanie o akronimie CONFIRM

- [177] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, i wsp. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis (New England Journal of Medicine (2012) 367 (1087-1097)). New England Journal of Medicine. 2012; 367(12): 1087-1097.
- [178] Fox R, Miller D, Phillips T, i wsp. Baseline characteristics of patients enrolled in a randomized, multicenter, placebo-controlled and active comparator trial evaluating efficacy and safety of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: the CONFIRM trial. American Academy of Neurology (AAN), 62nd Annual Meeting, Ontario, Canada. 2010. Abstract P06.158.
- [179] Miller D, Fox R, Phillips JT, i wsp. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging (MRI) endpoints in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2012; 78(Meeting Abstracts 1): S11.001.
- [180] Phillips JT, Fox R, Miller D, i wsp. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Analyses from the CONFIRM study. Neurology. 2012; 78(1): Abstract S41.005.
- [181] Fox R, Miller D, Phillips JT, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Data from the phase 3 CONFIRM study. Neurology. 2012; 78(Meeting Abstracts 1): S01.003.
- [182] Gold R, Miller DH, Phillips JT, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [183] Miller DH, Hutchinson M, Fox RJ, i wsp. Effect of BG-12 on magnetic resonance imaging activity in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [184] Bar-Or A, Fox RJ, Gold R, i wsp. Clinical effects of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [185] Havrdova E, Gold R, Fox RJ, i wsp. Relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalisations: findings from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [186] Miller DH, Gold R, Fox RJ, i wsp. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [187] Amaravadi L, Gopal S, Gold R, i wsp. Effects of BG-12 on a marker of Nrf2 pathway activation: pharmacodynamic results from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [188] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, i wsp. Effects of BG-12 on quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [189] Phillips JT, Fox RJ, Selmaj K, i wsp. Long-term safety and tolerability of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis: interim results from ENDORSE. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [190] Hutchinson M, Fox RJ, Miller D, i wsp. Effect of BG-12 in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) study. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). 2012. Abstract P1684.
- [191] Havrdova E, Miller D, Fox RJ, i wsp. Clinical and neuroimaging outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis), a multicenter, randomized, placebo controlled, phase-3 study. 16th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). 2012. Abstract SC342.
- [192] Fox RJ, Miller D, Phillips J, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 in relapsing-remitting multiple sclerosis: the CONFIRM study. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). 2012. Abstract DX87.

- [193] Phillips JT, Fox RJ, Kita M, i wsp. Safety and tolerability of BG-12 in the phase 3 CONFIRM study. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS). 2012. Abstract DX31.
- [194] Kita M, Effects of BG-12 on quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the phase 3 confirm study. *Value in Health*. 2012; 15(7): A556. Abstract PND58.
- [195] Kita M, Fox RJ, Phillips JT, i wsp. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from the CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20(2): 253-257.
- [196] Fox RJ, Miller DH, Gold R, i wsp. Neuroradiological efficacy of oral BG-12 for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333, e368. Abstract WCN 2276.
- [197] Selmaj K, Phillips JT, Fox RJ, i wsp. Safety and tolerability of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim results from the endorse extension study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333, e367-e368. Abstract WCN 2296.
- [198] Kita M, Fox RJ, Gold R, i wsp. BG-12 effects on quality of life in relapsing-remitting ms patients: Integrated analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333, e368. Abstract WCN 2316.
- [199] Havrdova E, Phillips JT, Selmaj K, i wsp. Gastrointestinal tolerability events in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with BG-12 (dimethyl fumarate): Integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013; 333, e368-e369. Abstract WCN 2304.
- [200] Bergvall N, Nixon R, Tomic D, i wsp. Predicting the efficacy of fingolimod versus dimethyl fumarate in patients with multiple sclerosis using a statistical modelling approach. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 519-520. Abstract P1105.
- [201] Kita M, Fox RJ, Gold R, i wsp. Interim analysis of quality of life in patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with BG-12 (dimethyl fumarate) in the ENDORSE study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 530. Abstract P1127.
- [202] Sarda S, Phillips G, Gaebler JA, Kurukulasuriya NC. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with placebo or BG-12 (dimethyl fumarate): Comparison with other medical conditions. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 290. Abstract P662.
- [203] Gold R, Phillips JT, Bar-Or A, i wsp. Three-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 222. Abstract P538.
- [204] Hutchinson M, Gold R, Fox RJ, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing remitting multiple sclerosis according to prior therapy: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 235. Abstract P563.
- [205] Miller DH, Fox RJ, Gold R, i wsp. Three-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): Integrated magnetic resonance imaging (MRI) outcomes from DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 461-462. Abstract P1004.
- [206] Phillips JT, Fox RJ, Selmaj K, i wsp. Safety profile of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis: Long-term interim results from the ENDORSE extension study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 457. Abstract P996.
- [207] Fox RJ, Gold R, Phillips JT, i wsp. Lymphocyte count reductions in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with oral BG-12 (dimethyl fumarate): Integrated analysis of the placebocontrolled studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 469. Abstract P1018.
- [208] Hutchinson M, Fox RJ, Bar-Or A, i wsp. Efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis in patients from Europe: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 466. Abstract P1013.
- [209] Havrdova M, Fox RJ, Bar-Or A, i wsp. Efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing remitting multiple sclerosis in patients from Europe: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 466. Abstract P521.

- [210] Selmaj K, Gold R, Fox RJ, i wsp. Flushing and gastrointestinal tolerability events in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with oral BG-12 dimethyl fumarate) in the phase 3 DEFINE and CONFIRM trials. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 221. Abstract P537.
- [211] Gold R, Giovannoni G, Phillips T, i wsp. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in newly diagnosed relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients from the DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 453-454. Abstract P990.
- [212] Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analyses of the CONFIRM study. *Journal of Neurology*. 2013; 260(9): 2286-2296.
- [213] Phillips, Fox RJ, Gold R, i wsp. An integrated analysis of safety and tolerability of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from phase 2 and 3 placebo-controlled studies. *Journal of Neurology*. 2013; 260, S75.
- [214] Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, i wsp. An integrated analysis of the clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology*. 2013; 260, S74.
- [215] Gold R, Giovannoni G, Phillips JT, i wsp. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in newly diagnosed patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology*. 2013; 260, S51.
- [216] Bar-Or A, Fox RJ, Gold R, i wsp. An integrated analysis of the clinical and neuroradiological effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Journal of Neurology*. 2013; 260, S13.
- [217] Bar-Or A, Fox RJ, Gold R, i wsp. Clinical and neuroradiological effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Value in Health*. 2013; 16(3): A102. Abstract PND13.
- [218] Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, i wsp. An integrated analysis of relapses requiring intravenous steroid use and multiple sclerosis (MS)-related hospitalizations from the BG-12 (dimethyl fumarate) phase 3 define and confirm studies. *Value in Health*. 2013; 16(3): A101-A102. Abstract PND11.
- [219] Hutchinson M, Fox RJ, Phillips JT, i wsp. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis in the phase 3 CONFIRM study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5): 683.
- [220] Hutchinson M, Bar-Or A, Fox RJ, i wsp. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Findings from Two Phase 3 Studies (DEFINE and CONFIRM). *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5): 682-683.
- [221] Havrdova E, Gold R, Fox R, i wsp. BG-12 (dimethyl fumarate) treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) increases the proportion of patients free of measured clinical and neuroradiologic disease activity in the phase 3 studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.106.
- [222] Phillips JT, Fox R, Selmaj K, i wsp. Safety and tolerability of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Interim results from endorse extension study. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P01.162.
- [223] Bar-Or A, Fox R, Gold R, i wsp. Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in subgroups of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.095.
- [224] Kappos L, Giovannoni G, Gold R, i wsp. Timecourse of treatment effects of BG-12 (Dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract S41.005.
- [225] Hutchinson M, Gold R, Fox R, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) according to prior therapy: An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.128.
- [226] Phillips JT, Fox R, Gold R, i wsp. Safety and tolerability of bg-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of phase 2 and 3 placebo-controlled studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract S30.003.

- [227] Kita M, Fox R, Gold R, i wsp. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.092.
- [228] Kita M, Fox R, Phillips JT, i wsp. Clinical and neuroradiologic efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in us patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.091.
- [229] Fox R, Miller D, Phillips JT, i wsp. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): An integrated analysis of the phase 3 define and confirm studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.097.
- [230] Meltzer L, Selmaj K, Gold R, i wsp. Gastrointestinal tolerability events in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with oral BG-12 (dimethyl fumarate) in define and confirm. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P01.164.
- [231] Giovannoni G, Gold R, Fox R, i wsp. Relapses requiring intravenous steroid use and multiple sclerosis (MS)-related hospitalizations: An integrated analysis of the BG-12 (dimethyl fumarate) phase 3 studies. *Neurology*. 2013; 80(1): Abstract P07.121.
- [232] Selmaj K, Fox RJ, Gold R, i wsp. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the placebo-controlled studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4): 200-201.
- [233] Miller DH, Gold R, Fox RJ, i wsp. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4): 418.
- [234] Havrdova E, Fox RJ, Miller D, i wsp. Clinical outcomes with BG-12 treatment in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis), a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1): S36.
- [235] Miller D, Fox RJ, Phillips JT, i wsp. Effects of BG-12 on magnetic resonance imaging outcomes in CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1): S36-S37. Abstract S11.001.
- [236] Havrdova E, Phillips JT, Fox RJ, i wsp. Safety and tolerability of BG-12 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the phase 3 CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) study. *Journal of Neurology*. 2012; 259(1): S105.
- [237] Kita M, Fox RJ, Gold R, i wsp. Health-Related Quality of Life in US Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. *AAN*. 2014. Abstract P4.176.
- [238] Kita M, Fox RJ, Gold R, i wsp. Two-Year Interim Analysis of Quality of Life in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Treated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate in the ENDORSE Study. *AAN*. 2014. Abstract P4.178.
- [239] Sarda SP, Phillips G, Gaebler JA, i wsp. Health-Related Quality of Life in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Comparison with Other Medical Conditions and Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Treatment. *AAN*. 2014. Abstract P4.182.
- [240] Phillips T, Fox R, Selmaj K, i wsp. Safety Profile of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Long-term Interim Results From the ENDORSE Extension Study. *AAN*. 2014. Abstract P2.200.
- [241] Havrdova E, Gold R, Fox RJ, i wsp. Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate on Freedom from Measured Clinical and Neuroradiological Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. *AAN*. 2014. Abstract P3.159.
- [242] Arnold D, Fox R, Gold R, i wsp. 4-Year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Integrated Magnetic Resonance Imaging (MRI) Outcomes From DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE Extension Study. *AAN*. 2014. P3.160./ *EFNS Eur J Neurol*. 2014; 21(Suppl. 1): 130; Abstract EP1150.

- [243] Kappos L, Fox RJ, Gold R, i wsp. Effect of Delayed-Release Dimethyl Fumarate on Health-Related Quality of Life in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients According to Prior Therapy: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. AAN. 2014. Abstract P3.162.
- [244] Hutchinson M, Phillips T, Okwuokenye M, i wsp. Clinical Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Minority Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. AAN. 2014. Abstract P3.171.
- [245] Gold R, Phillips T, Bar-Or A, i wsp. 4-Year Follow-up of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Integrated Clinical Efficacy Data From DEFINE, CONFIRM, and the ENDORSE Extension Study. AAN. 2014. Abstract P3.173./ EFNS Eur J Neurol. 2014; 21(Suppl. 1): 344; Abstract EP4149.
- [246] Hutchinson M, Zhang A, Yang M, i wsp. Clinical Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients with Highly Active Disease: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. AAN. 2014. Abstract P3.189.
- [247] Fox RJ Chan A, Gold R, i wsp. Lymphocyte count reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients treated with delayed-release dimethyl fumarate: integrated analysis of the placebo-controlled studies. EFNS Eur J Neurol. 2014; 21(Suppl. 1): 342; Abstract EP4146.
- [248] Giovannoni G, Gold R, Fox RJ, i wsp. Delayed-release dimethyl fumarate and relapses requiring intravenous steroid use and MS-related hospitalizations: integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. EFNS Eur J Neurol. 2014; 21(Suppl. 1): 467; Abstract PP1228.
- [249] Kappos L, Fox RJ, Gold R, i wsp. Delayed-release dimethyl fumarate and health-related quality of life (HRQoL) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients according to prior therapy: integrated analysis of DEFINE and CONFIRM. EFNS Eur J Neurol. 2014; 21(Suppl. 1): 462; Abstract PP1238.
- [250] Pozzilli C, Phillips JT, Fox RJ, i wsp. Safety profile of dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term interim results from the ENDORSE extension study. EFNS Eur J Neurol. 2014; 21(Suppl. 1): 678; Abstract PP4153.
- [251] Phillips TJ, Fox RJ, Selmaj K, i wsp. Safety profile of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term interim results from the ENDORSE extension study. ACRIMS. Int J MS Care. 2014: 47-48, Abstract DX29.
- [252] Phillips TJ, Erwin A, Agrella S, i wsp. A Delphi panel to address management of gastrointestinal side effects observed with use of delayed-release dimethyl fumarate. ACRIMS. Int J MS Care. 2014: 48, Abstract DX30.
- [253] Phillips TJ, Fox RJ, Gold R, i wsp. Lymphocyte count reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with delayed-release dimethyl fumarate: integrated analysis of the placebo-controlled studies. ACRIMS. Int J MS Care. 2014: 49, Abstract DX31.

Badanie Copolymer 1 Multiple Sclerosis

- [254] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1995; 45(7): 1268-1276.
- [255] Liu C, Blumhardt LD. Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing-remitting multiple sclerosis: Effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2000; 68(4): 450-457.
- [256] Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, i wsp. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Archives of Neurology. 1999; 56(3): 319-324.
- [257] Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, i wsp. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: Minimal changes in a 10-year clinical trial. Journal of the Neurological Sciences. 2007; 255(1-2): 57-63.
- [258] Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-Year data. Acta Neurologica Scandinavica. 2005; 111(1): 42-47.
- [259] Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, i wsp. Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. Multiple Sclerosis. 2003; 9(6): 585-591.

- [260] Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP, i wsp. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis*. 2001; 7(1): 33-41.
- [261] Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: An analysis by area under disability/time curves. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000; 181(1-2): 33-37.
- [262] Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, i wsp. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis*. 2000; 6(4): 255-266.
- [263] Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, i wsp. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: Quantitative MR assessment. *Neurology*. 2000; 54(4): 813-817.
- [264] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*. 1998; 50(3): 701-708.
- [265] Johnson KP. Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1996; 1(6): 325-326.
- [266] Schiffer RB, Johnson KP, Brooks BR, i wsp. Copolymer-1 reduces the relapse rate and positively influences disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multi-center double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology*. 1995; 2, 103.
- [267] Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2005; 11(4): 447-449.
- [268] Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, i wsp; Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2006; 12(3): 309-320.
- [269] Ford C, Goodman AD, Johnson K, i wsp. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(3): 342-350.

Badanie European/ Canadian glatiramer acetate

- [270] Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001; 49(3): 290-297.
- [271] Rovaris M, Comi G, Rocca MA, i wsp. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: A multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13(4): 502-508.
- [272] Rovaris M, Comi G, Ladkani D, i wsp. Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2003; 24(1): 75-81.
- [273] Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, i wsp. Copaxone`s effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. *Neurology*. 2002; 59(8): 1284-1286.
- [274] Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. *Neurology*. 2002; 58(3): 417-421.
- [275] Rovaris M, Comi G, Rocca MA, i wsp. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate and implications. *Brain*. 2001; 124(9): 1803-1812.
- [276] Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, i wsp. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into black holes. *Neurology*. 2001; 57(4): 731-733.
- [277] Ford C, Ladkani D. Twenty years of continuous treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate 20mg daily: Long-term clinical results of the US open-label extension study. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(11): 242-243. Abstract P577.
- [278] Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M. A composite score to predict short-term disease activity in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2007; 69(12): 1230-1235.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badanie Bornstein i wsp. 1987

- [279] Bornstein MB, Miller A, Slagle S. A pilot trial of cop 1 in exacerbating-relmitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317(7): 408-414.
- [280] Bornstein MB i wsp. Cop 1 may be beneficial for patients with exacerbating-relmitting form of multiple sclerosis. *Advances in Therapy*. 1987; 4(4): 206. Abstrakt.
- [281] Miller A, Spada V, Beerkircher D, Kreitman RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-relmitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14(4): 494-499.

Octan glatirameru *versus* interferon beta-1a

Badanie Calabrese i wsp. 2011

- [282] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i wsp. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-relmitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(4): 418-424.
- [283] Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i wsp. Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9): S14.
- [284] Gallo P, Bernardi V, Rinaldi F, i wsp. Effect of immunomodulatory agents (IMAS) on cortical inflammatory lesions (CLS) in patients with relapsing-relmitting multiple sclerosis (RRMS): a 2-year longitudinal comparison study. *American Academy of Neurology (AAN), 62nd Annual Meeting, Ontario, Canada*. 2010. Abstract PD5.001.
- [285] Sormani MP, Calabrese M, Signori A, i wsp. Modelling the distribution of MRI-derived new cortical lesions in multiple sclerosis. Implications for clinical trials. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10): S32-S33.
- [286] Calabrese M, Rinaldi F, Poretto V, i wsp. Efficacy of DMD in reducing the accumulation of cortical damage. A 4-year longitudinal study. *28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. 2012.

Octan glatirameru *versus* interferon beta-1b

badanie o akronimie BECOME

- [287] Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, i wsp. Efficacy of treatment of MS with IFN(beta)2-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 72(23): 1976-1983.
- [288] Cadavid D, Kim S, Peng B, i wsp. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(9): 1113-1121.
- [289] Cadavid D, Cheriyan J, Skurnick J, i wsp. New acute and chronic black holes in patients with multiple sclerosis randomised to interferon beta-1b or glatiramer acetate. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009; 80(12): 1337-1343.
- [290] Pachner AR, Cadavid D, Wolansky L, Skurnick J. Effect of anti-IFN(beta) antibodies on MRI lesions of MS patients in the BECOME study. *Neurology*. 2009; 73(18): 1485-1492.
- [291] Cheriyan J, Kim S, Wolansky LJ, i wsp. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 2012; 69(1): 82-88.
- [292] Brown R, Cook S, Cadavid D, i wsp. Effect of interferon beta-1b and glatiramer acetate on new MTR brain lesions in MS. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2013. Abstract P07.104.
- [293] Cook S, Cheriyan J, Kim S, Cadavid D. Impact of duration and size of enhancement in the formation and outcome of ms black holes: Analysis of the BECOME study. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2013. Abstract P07.122.
- [294] Yu CC, Lancia S, Tutlam N, i wsp. High monthly T2 lesion burden associated with improved EDSS upon starting MS treatment. *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*. 2013. Abstract DX61.
- [295] Festa ED, Hankiewicz K, Kim S, i wsp. Serum levels of CXCL13 are elevated in active multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(11): 1271-1279.
- [296] Wolansky LJ, Haghghi MH, Sevdalis E, i wsp. Safety of serial monthly administration of triple-dose gadopentetate dimeglumine in multiple sclerosis patients: preliminary results of the BECOME trial. *J Neuroimaging*. 2005; 15(3): 289-290.

Badanie o akronimie BEYOND

- [297] O'Connor P, Filippi M, Arnason B, i wsp. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet neurology*. 2009; 8(10): 889-897.
- [298] Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, i wsp. Interferon (beta)-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology*. 2011; 76(14): 1222-1228.
- [299] Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, i wsp. T1-hypointense permanent black holes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10): S158-S159. Abstract P476.
- [300] O'Connor P, Arnason B, Comi G, i wsp. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon(registered trademark)/betaseron(registered trademark) efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008; 71(2): 153-154. Abstract LBS.004.
- [301] Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, i wsp. Impact of interferon (beta)-1b and glatiramer acetate on the evolution of T1-hypointense permanent black holes. *Journal of Neurology*. 2010; 257, S22.
- [302] Goodin D, O'Connor P, Hartung HP, i wsp. Neutralizing antibodies during treatment with interferon beta-1b in 1745 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 72(11 Suppl 3): A317, Abstract P06.144.
- [303] Arnason B, Connor P, Knappertz K, i wsp. Depression incidence and course in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b and glatiramer acetate during the BEYOND trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285, S211. Abstract PO10-TU-56.
- [304] Schippling S, Connor PW, Knappertz V, i wsp. Impact of depression in multiple sclerosis during treatment with interferon beta-1b and glatiramer acetate in the multinational beyond study. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15(9): S118.
- [305] Filippi M, Rocca M, Camesasca F, i wsp. IFNB-1b therapy reduces vs. glatiramer acetate the evolution of permanent T1 hypointensities (black holes) on brain MRI in treatment-naive RRMS patients. American Academy of Neurology (AAN) 62nd Annual Meeting, Ontario. Canada. 2010. Abstract P05.054.
- [306] Rocca M, Camesasca F, Cook S, i wsp. Comparison of permanent black hole lesion number in relapsing-remitting multiple sclerosis with interferon beta-1b to glatiramer acetate. 24th Annual Conference and the Third Joint Meeting of Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), San Antonio, Texas. 2010. Abstract P46.
- [307] Jeffery D, Kirzinger S, Halper J, i wsp. Baseline characteristics in a real-world MS study (ROBUST) compared to the BEYOND trial. 23rd Annual Conference and the Third Joint Meeting of Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), Atlanta, GA. 2009. Abstract P19.
- [308] Goodin D, Hartung HP, Connor P, i wsp. Neutralizing antibodies to interferon beta-1b multiple sclerosis: A clinicoradiographic paradox in the beyond trial. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(2): 181-195.
- [309] Doerner M, Beckmann K, Knappertz V, Limmroth V. Effects of inhibitors of the renin-angiotensin-system on clinical and MRI outcomes in patients with multiple sclerosis receiving interferon-beta-1b or glatiramer acetate. A post-hoc-analysis of the BEYOND study. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2012.
- [310] Hartung H, Kappos L, Goodin D, i wsp. Predictors of Disease Activity in 857 MS Patients Treated with IFNB-1b (PD5.009). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1): PD5.009.
- [311] Lampl C, Nagl S, Arnason B, i wsp. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients-a posthoc analysis of the BEYOND study. *J Neurol*. 2013; 260(7): 1838-1845.
- [312] Doerner M, Beckmann K, Knappertz V, i wsp. Effects of Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on the Efficacy of Interferon beta-1b: A post hoc Analysis of the BEYOND Study. *Eur Neurol*. 2014; 71(3-4): 173-179.
- [313] Hartung HP, Steinman L, Goodin DS, i wsp. Interleukin 17F level and interferon beta response in patients with multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2013; 70(8): 1017-1021.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



B. Badania o niższej wiarygodności

Peginterferon beta-1a - badanie o akronimie ATTAIN

- [314] Calabresi PA, Hung S, Deykin A i wsp. Peginterferon beta-1a via autoinjector in relapsing multiple sclerosis. DX15. Fifth Cooperative Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers and the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis May 29–June 1, 2013 Orlando, FL, USA. Abstract DX15.
- [315] Calabresi P, Liu S, Seddighzadeh A i wsp. Safety, Tolerability, and Patient Evaluation of Peginterferon Beta-1a Administered Via a Single-use Autoinjector in Relapsing Multiple Sclerosis: Data from the Phase 3 ATTAIN Study (P01.167). 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology March 16–23, San Diego, CA, USA. 2013. Abstract P01.167.
- [316] Hung S, Deykin A, Seddighzadeh A i wsp. Safety, tolerability and patient evaluation of peginterferon beta-1a administered via a single-use autoinjector in relapsing multiple sclerosis: Data from the Phase 3b ATTAIN sub-study. *Journal of Neurology*. 2013; 260: S74.
- [317] Seddighzadeh A, Hung S, Selamj K i wsp. Single-use autoinjector for peginterferon beta-1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: safety, tolerability and patient evaluation sata from the Phase IIIb ATTAIN study. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2014; Jul 29: 1-8.
- [318] Biogen. Plegridy® (peginterferon beta-1a) three-year data presented at AAN Annual Meeting support long-term safety and efficacy in multiple sclerosis patients. Cambridge, Mass, 21 kwiecień 2015 rok.
- [319] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01332019>, marzec 2015.

C. Badania nieopublikowane

- [320] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01939002>, marzec 2015.
- [321] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337427>, marzec 2015.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [322] Charakterystka Produktu Leczniczego Plegridy®.
- [323] EPAR summary for the public. Plegridy® (peginterferon beta-1a). 2014.

FDA

- [324] Charakterystka Produktu Leczniczego Plegridy®.

URPL

- [325] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Interferony beta: ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej i zespołu nerczycowego. 19.08.2014 rok.

E. Opracowania (badania) wtórne

Raporty HTA

- [326] NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). BIIB-017 for relapsing forms of multiple sclerosis (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2012; 4.
- [327] European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Plegridy. 2014.

Przeglądy systematyczne

- [328] Becker RV. Potential humanistic benefits of pegylation in the treatment of multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Value in Health*. 2012; 15(4): A146-A147.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [329] Calabresi PA, Arnold D, Balcer L. Rationale and design for a study to evaluate the efficacy and safety of PEGylated interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2010; 257(Suppl 1): S148-9, Abstract. Twentieth Meeting of the European Neurological Society. 19-23 June, 2010 Berlin, Germany.
- [330] Liscić RM, Brecej J. Visual evoked potentials in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Croat Med J*. 2004; 45(3): 323-327.
- [331] Milanese C, Salmaggi A, La Mantia L i wsp. Double blind study of intrathecal beta-interferon in multiple sclerosis: clinical and laboratory results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53(7): 554-557.
- [332] Edwards S, Zvartau M, Clarke H i wsp. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998; 64(6): 736-741.
- [333] Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Mult Scler*. 2000; 6(3): 172-175.
- [334] Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, i wsp. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2003; 362(9391): 1184-1191.
- [335] Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, i wsp. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(7): 1056-1060.
- [336] Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Bendtzen K. Are ex vivo neutralising antibodies against IFN-beta always detrimental to therapeutic efficacy in multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2007; 13(5): 616-621.
- [337] Sorensen PS, Ross C, Koch-Henriksen N, i wsp. Therapy-induced anti-interferon-beta antibodies against interferon-beta 1a and interferon-beta in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999; 5 Suppl 1: S18.
- [338] Durelli L, Verdun E, Barbero P, i wsp. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359(9316): 1453-1460.
- [339] Barbero P, Bergui M, Versino E, i wsp. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler*. 2006; 12(1): 72-76.
- [340] Kappos L, Benatar M, Durelli L. Interferons beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis... *Lancet*. 2002; 360(9343): 1428-1429.
- [341] Barbero P, Verdun E, Bergui M, i wsp. High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: the interferon beta dose-reduction study. *J Neurol Sci*. 2004; 222(1-2): 13-19.
- [342] Oh J, Calabresi PA. Emerging injectable therapies for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1115-26.
- [343] Nagtegaal GJ, Pohl C, Wattjes MP, i wsp. Interferon beta-1b reduces black holes in a randomised trial of clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2014;20(2):234-42.
- [344] Li DKB, Paty DW, Koopmans i wsp. The effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis as assessed by MRI. *Clinical Immunotherapeutics*. 1996;5(1): 47-54.
- [345] Prosperini L, Mancinelli CR, Giglio L, Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. 2014; 20,(5):566-76.

- [346] Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, i wsp. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the neurological sciences*. 2012; 312(1-2):97-101.
- [347] Freedman MS. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS study. *Neurology*. 1999; 53(4): 679-86.
- [348] Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, i wsp. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014; 82(17):1491-8.
- [349] Mokhber N, Azarpazhooh A, Orouji E i wsp. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: A randomized clinical trial. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 342(1-2):16-20.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [350] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), <http://www.aotm.gov.pl>, marzec 2015.
- [351] Wytyczne Cochrane Collaboration - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku, www.cochrane.org, lipiec 2014.
- [352] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie rządowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [353] ██████████. Analiza problem decyzyjnego opracowana przez Centrum HTA, lipiec-wrzesień 2014. Plegridy® (peginterferon beta-1a) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.
- [354] Sheskin DJ. *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [355] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998; 17: 2815-2834.
- [356] Case LD, Kimmick G, Paskett ED i wsp. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2002; 7: 181-187.
- [357] Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13.
- [358] Newman SC. *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [359] Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making*. 1994; 14: 52-58.
- [360] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998; 316: 129.
- [361] Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc. Med*. 2000; 1: 19-21.
- [362] D'Agostino RB, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med*. 2003; 22: 169-186.
- [363] Chow SC, Liu JP. *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics)*. John Wiley & Sons, 2004.
- [364] Gajewski P, Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.
- [365] Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- [366] Grabowski M, Filipiak KJ. *Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi*. Wyd. Medical Education, 2008.
- [367] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008; 336: 995-998.

- [368] Atkins D, Best D, Briss PA i wsp. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454): 1490.
- [369] Wells GA, Shea B, O'Connell D i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. <http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings%5CThe%20Newcastle%20-%20Scale%20for%20assessing%20the%20quality%20of%20nonrandomised%20studies%20in%20meta-analyses.pdf>, lipiec 2014.
- [370] Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. (red.). *Interna Szczeklika 2013*. Medycyna Praktyczna. Kraków 2013: 2130–2134.
- [371] Kantarci OH, Pirko I, Rodriguez M. Novel immunomodulatory approaches for the management of multiple sclerosis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 95(1): 32–44.
- [372] Rice CM, Kemp K, Wilkins A, i wsp. Cell therapy for multiple sclerosis: an evolving concept with implications for other neurodegenerative diseases. *Lancet*. 2013; 382: 1204–1213.
- [373] Selmaj K. Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2005; 1(3): 99–105.
- [374] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. Zmiany metaboliczne w obrębie blaszek u chorych na stwardnienie rozsiane – ocena w technice protonowej spektroskopii MR (HMRS). *Przegląd Lekarski*. 2013; 70(5): 328–334.
- [375] Bellavista E, Santoro A, Galimberti D, i wsp. Current Understanding on the Role of Standard and Immunoproteasomes in Inflammatory/Immunological Pathways of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases*. 2014.
- [376] Zawada K, Szporak K, Kurczewska U, i wsp. Wybrane problemy leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce. *Farmacja Polska*. 2013; 69(1): 69–76.
- [377] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. *Oswoić SM. Pierwszy poradnik dla pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane*.
- [378] Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, SM w liczbach, http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (stan na: sierpień 2014 rok).
- [379] Broła W, Fudala M, Flaga S, i wsp. O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013; 47(5): 484–492.
- [380] Kleniewska A, Lewańska M, Walusiak-Skorupa J. Dobre praktyki w opiece profilaktycznej: opieka profilaktyczna i problemy związane z aktywizacją zawodową osób niepełnosprawnych ze stwardnieniem rozsianym. *Medycyna Praktyczna*. 2012; 63(6): 667–675.
- [381] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Issued: November 2003. NICE clinical guideline 8.
- [382] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Multiple sclerosis – Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical guideline. April 2014.
- [383] NICE, National Institute for Clinical Excellence. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis, Technology Appraisal Guidance - No. 32, 2002.
- [384] ABN, Association of British Neurologists Revised. Guidelines for Prescribing in Multiple Sclerosis. 2009.
- [385] CADTH Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CADTH 2013; 1(2c).
- [386] AAN, American Academy of Neurology. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002; 58: 169–178.
- [387] MSF, Multiple Sclerosis Foundation, <http://www.msfocus.org/Treatments-for-multiple-sclerosis.aspx> (stan na: sierpień 2014 rok).
- [388] RACGP, Royal Australian College of General Practitioners. Multiple sclerosis – Diagnosis, management and prognosis. RACGP 2011; 40(12): 948–955.
- [389] MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.msif.org/about-ms/treatments/disease-modifying-treatments.aspx> (stan na: sierpień 2014 rok).

- [390] EMSP – Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *Journal of Neurology*. 2008; 255: 1449–1463.
- [391] EMA, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002827/human_med_001782.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (stan na: marzec 2015 rok).
- [392] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex® (interferon beta-1a).
- [393] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif 44® (interferon beta-1a).
- [394] Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon® (interferon beta-1b).
- [395] Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia® (interferon beta-1b).
- [396] Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone® (octan glatirameru).
- [397] Program lekowy NFZ: Leczenie stwardnienia rozszianego (ICD-10 G.35).
- [398] RCP, Royal College of Physicians, Multiple sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. RCP 2011.
- [399] Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, i wsp. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology*. 2005; 12: 939–946.
- [400] IEHP, Inland Empire Health Plan. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. November 2012.
- [401] DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014.
- [402] Zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w Stwardnieniu Rozszianym (SM). Zasady zostały przyjęte przez Sekcję Stwardnienia Rozszianego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozszianego na posiedzeniu w dniu 2 czerwca 2000 r. w Poznaniu.
- [403] Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. London, England: BMJ Publishing Group; 2001.
- [404] Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*. 1999; 18: 321-359.
- [405] Hasselblad V, McCrory DC. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1995; 15: 81-96.
- [406] Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR i wsp. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons, 2000, Baffins Lane.
- [407] Whitehead A. *Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials*. John Wiley & Sons, 2002.
- [408] Leandro G. *Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis*. Blackwell Publishing Ltd. 2005.
- [409] Hartung J, Knapp G, Sinha BK. *Statistical Meta-Analysis with Applications* John Wiley & Sons, 2008.
- [410] Bohning D, Rattanasiri S, Kuhnert R. *Meta-analysis of Binary Data Using Profile Likelihood*. Chapman & Hall/CRC, 2008.
- [411] Hedges LV. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *J Educat Stat*. 1981; 6: 107-128.
- [412] White IR, Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. *Clin Trials*. 2005; 2: 141-151.
- [413] Tian L, Cai T, Pfeiffer MA i wsp. Exact and efficient inference procedure for meta-analysis and its application to the analysis of independent 2 x 2 tables with all available data but without artificial continuity correction. *Biostatistics*. 2009; 10: 275-281.
- [414] Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons, 2005.
- [415] DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemp. Clin Trials*. 28; 2007; 105-114.
- [416] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50: 683-691.

- [417] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [418] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003; 326: 472.
- [419] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care*. 2007; 45 (10 Supl 2): S166-172.
- [420] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 841-854.
- [421] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004; 23: 3105-3124.
- [422] Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials*. 2000; 21: 488-497.
- [423] Hawkins N, Wu O. Meta-analysis & systematic literature review. ISPOR 14th Annual European Congress. 2011.
- [424] Bartosik-Psujek H, Członkowska A, Drozdowski W i wsp. Propozycje modyfikacji programów lekowych dotyczących stwardnienia rozsianego. *Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny*. 2014; 10(2): 71-82.
- [425] Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8(2): 76–83.
- [426] Centrum informacji o leku, http://leki-informacje.pl/55,zglaszanie_niepozadanych_dzialan_lekow_wskazowki.html, wrzesień 2014.
- [427] Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce. Warszawa 2014.
- [428] Charles River Associates. Access to medicines for multiple sclerosis: challenges and opportunities. 2014.
- [429] Tan H, Cai Q, Agarwal S, i wsp. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv. Therap*. 2011; 28(1): 51-61.
- [430] Grossberg SE, Oger J, Grossberg LD, i wsp. Frequency and magnitude of interferon beta neutralizing antibodies in the evaluation of interferon beta innymogenicity in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokines Res*. 2011; 31(3): 337-44.
- [431] Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, i wsp. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2011; 18(1): 69-77.
- [432] Menzin J, Caon C, Nichols C, i wsp. Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *J. Manag. Care Pharm*. 2013; 19(1 Suppl. A): S24-40.
- [433] Cerghet M, Dobie E, Lafata JE, i wsp. Adherence to disease-modifying agents and association with quality of life among patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int. J. MS Care*. 2010; 12(2): 51-8.
- [434] Ivanova J, Bergman R, Birnbaum H, i wsp. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J. Med. Econom*. 2012; 15(3): 601-9.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW, SCHEMATÓW, DIAGRAMÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo] dotyczących stosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	34
Tabela 2. Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31].....	37
Tabela 3. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [1].....	39
Tabela 4. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [29].....	40
Tabela 5. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 48 tygodni [29].....	41
Tabela 6. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem); okres obserwacji 48 tygodni [1].....	43
Tabela 7. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – nawroty choroby; okres obserwacji 48 tygodni [1].....	43
Tabela 8. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - proporcja pacjentów z nawrotem choroby; okres obserwacji 48 tygodni [1].....	44
Tabela 9. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – nawroty choroby; okres obserwacji 48 tygodni [29].....	44
Tabela 10. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik nawrotów choroby (ARR) wymagających dożylnego leczenia steroidami; okres obserwacji 48 tygodni [29]..	46
Tabela 11. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - roczny wskaźnik hospitalizacji (AHR); okres obserwacji 48 tygodni [29].....	46
Tabela 12. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności; okres obserwacji 48 tygodni.....	47
Tabela 13. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – trwała progresja niesprawności; okres obserwacji 48 tygodni.....	48
Tabela 14. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - progresji niesprawności ruchowej; okres obserwacji 48 tygodni [29].....	49
Tabela 15. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].....	51
Tabela 16. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].....	51
Tabela 17. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [29].....	52
Tabela 18. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - ocena radiologiczna; okres obserwacji 24 i 48 tygodni [21a].....	52
Tabela 19. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 24 tygodni [21], 48 tygodni [21], [22].....	53
Tabela 20. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych; okres obserwacji 48 tygodni [29].....	54
Tabela 21. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena radiologiczna; okres obserwacji 48 tygodni [1].....	55
Tabela 22. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – roczny wskaźnik rzutów choroby oraz liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych [30] w okresie obserwacji 48 i 96 tygodni.....	55
Tabela 23. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – brak aktywności choroby; okres obserwacji 48 tygodni.....	56
Tabela 24. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – brak aktywności choroby [5].....	58
Tabela 25. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – stan sprawności pacjentów oceniany za pomocą skali MSFC; okres obserwacji 48 tygodni [23a].....	58
Tabela 26. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena jakości życia; okres obserwacji 48 tygodni.....	59
Tabela 27. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – ocena jakości życia; okres obserwacji 48 tygodni.....	60

Tabela 28. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - klinicznie znaczące pogorszenie stanu fizycznego; okres obserwacji 48 tygodni [29].....	61
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo – działania niepożądane; okres obserwacji 48 tygodni.	63
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo - potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; okres obserwacji 48 tygodni.	66
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – działania niepożądane; okres obserwacji 96 tygodni [29].....	69
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie - potencjalnie klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; okres obserwacji 96 tygodni [29].	70
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie – obecność przeciwciał w surowicy krwi; okres obserwacji 96 tygodni [14].	71
Tabela 34. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR).....	75
Tabela 34. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące.	80
Tabela 34. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy.	84
Tabela 34. Dane jednostkowe w meta analizie sieciowej – roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji....	87
Tabela 34. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej – odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia.	89
Tabela 34. Dane jednostkowe dla metaanalizy sieciowej – działania niepożądane ogółem i ciężkie działania niepożądane.	91
Tabela 34. Dane jednostkowe dla metaanalizy sieciowej – rezygnacja z udziału w badaniu, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu.....	95
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych; okres obserwacji 36-260 tygodni [32].....	100
Tabela 35. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem peginterferonu beta-1a [322].	104
Tabela 36. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego; okres obserwacji 48 tygodni.	128
Tabela 37. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności klinicznej peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru i placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego; okres obserwacji 36-260 tygodni.....	130
Tabela 38. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	162
Tabela 39. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2015 rok).	163
Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2015 rok).....	167
Tabela 41. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a i jego komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	176
Tabela 42. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.	178
Tabela 43. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanych badań klinicznych.	196
Tabela 44. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia MTC randomizowanych badań klinicznych.....	211
Tabela 45. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	216
Tabela 46. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.....	217
Tabela 47. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.....	219
Tabela 48. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [1]-[31], [314]-[319].	228
Tabela 49. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [35]-[73], [74]-[108].	229
Tabela 50. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [109]-[120], [121]-[129].	229
Tabela 51. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [130], [131]-[133].	230
Tabela 52. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [134]-[148], [149]-[176].	231
Tabela 53. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [177]-[253], [254]-[269].	232
Tabela 54. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [270]-[278], [279]-[281].	232
Tabela 55. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [282]-[286], [287]-[296].	233

Tabela 56. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań [297]-[313].....	234
Tabela 57. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.....	235
Tabela 58. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania peginterferonu beta-1a w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.....	235
Tabela 59. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, placebo lub leczenia objawowego w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	237
Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.....	240
Tabela 61. Opis arkusza skali <i>Jadad</i>	240
Tabela 62. Opis skali GRADE.....	240
Tabela 63. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	241
Tabela 64. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	241
Tabela 65. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	241

Spis wykresów

Wykres 1. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR); okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	77
Wykres 2. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), analiza wrażliwości z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania, wielkości próby; okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	79
Wykres 3. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące; okres obserwacji 48-260 tygodni [30].....	81
Wykres 4. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące, analiza wrażliwości z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania; okres obserwacji 48-260 tygodni [30].....	83
Wykres 5. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy; okres obserwacji 48-104 tygodnie [30].....	85
Wykres 6. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy, analiza wrażliwości z uwzględnieniem: czasu trwania badania, zamaskowania badania, wielkości próby; okres obserwacji 48-104 tygodnie [30].....	86
Wykres 7. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji; okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	88
Wykres 8. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – odsetek pacjentów bez nawrotów choroby; okres obserwacji 48-104 tygodnie [30].....	90
Wykres 9. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	91
Wykres 10. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	94
Wykres 11. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem); okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	97
Wykres 12. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych; okres obserwacji 48 tygodni [30].....	98
Wykres 13. Profil bezpieczeństwa peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 tygodnie w porównaniu do wybranych komparatorów – roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu; okres obserwacji 36-260 tygodni [30].....	99

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. 169	
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a/beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.....	170

Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	171
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	172
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta-1a/ 1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	173
Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.	174

Spis diagramów

Diagram 1. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [30].	222
Diagram 2. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badań [30].	222
Diagram 3. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badań [30].	223
Diagram 4. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem wielkości próby [30].	223
Diagram 5. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące [30].	224
Diagram 6. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania [30].	224
Diagram 7. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania [30].	225
Diagram 8. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy [30].	225
Diagram 9. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania [30].	226
Diagram 10. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania [30].	226
Diagram 11. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem wielkości próby [30].	226
Diagram 12. Roczny wskaźnik rzutów choroby wymagających hospitalizacji [30].	227
Diagram 13. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia [30].	227

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) stosowanego w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie w porównaniu do: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [350] i *Cochrane Collaboration* [351] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [352]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (S.Ł., A.M.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 31.05.-12.07.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 12.07.2014 rok), aktualizacja w dniu 29.03.2015 (M.G.). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe, wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. W przypadku opracowań (badań) wtórnych ograniczono się jedynie do słów kluczowych dla problemu zdrowotnego oraz interwencji wnioskowanej.

Tabela 45. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Multiple Sclerosis OR Sclerosis, Multiple OR Disseminated Sclerosis OR Sclerosis, Disseminated OR sclerosis multiplex</i>
AND	
Interwencja wnioskowana (peginterferon beta-1a)	<i>Plegridy OR pegylated interferon OR beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon OR peginterferon beta-1a OR peginterferon beta 1a OR pegylated human interferon beta 1a OR pegylated interferon beta-1a OR pegylated interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a OR biib 017 OR biib017</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna) - w przypadku opracowań (badań) wtórnych	<i>Brak ograniczeń odnośnie komparatora - pozwala to na możliwie szerokie przeszukiwanie baz danych.</i>
Komparator (technologia opcjonalna – interferon beta 1a/ 1b) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>Interferon beta OR Interferon, beta OR interferon-beta OR Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon beta-Interferon OR beta Interferon OR Fiblaferon OR Biosyn Brand of Interferon-beta OR Biosyn Brand of Interferon beta OR Interferon-beta Biosyn Brand OR beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon OR Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR Interferon, beta-1 OR Interferon, beta 1 OR human fibroblast interferon OR interferon, human fibroblast OR bm 532 OR bm532 OR mr 21 OR mr21 OR feron OR frone OR hemferon OR naferon</i>
Komparator (technologia opcjonalna – octan glatirameru) - w przypadku pierwotnych badań klinicznych	<i>glatiramer acetate OR copolymer-1 OR copolymer 1 OR TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010 OR Copaxone Teva brand of copolymer 1 OR Aventis brand of copolymer 1 OR (alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer OR Cop 1 OR copolymer cop 1</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment.</i>

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical trial, Comparative Study, Case Reports; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trials; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials.
AND	
Język	English, German, French, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 46. Strategia i wynik wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2015 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015
Problem zdrowotny (populacja)							
#1	Multiple Sclerosis OR Sclerosis, Multiple ^{1,3} multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) OR sclerosis, AND multiple ²	61 403	64 472	93 840	100 932	3 980	4 451
#2	Disseminated Sclerosis OR Sclerosis, Disseminated ^{1,3} disseminated AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis) OR sclerosis, AND disseminated ²	61 612	64 680	2 127	2 246	71	67
#3	sclerosis multiplex ^{1,3} 'sclerosis'/exp OR sclerosis AND multiplex ²	248	256	558	609	8	7
#4	#1 OR #2 OR #3	61 702	64 775	94 276	101 400	3 987	4 456
Interwencja wnioskowana (peginterferon beta-1a)							
#5	Plegridy ^{1,3} 'plegridy'/exp OR plegridy ²	0	22	61	100	0	0
#6	pegylated interferon ^{1,3} pegylated AND ('interferon'/exp OR interferon) ²	4 833	5 276	8 167	8 962	943	1 044
#7	beta 1a peginterferon OR beta1a peginterferon ^{1,3} beta AND 1a AND ('peginterferon'/exp OR peginterferon) OR beta1a AND ('peginterferon'/exp OR peginterferon) ²	9	25	231	280	4	12
#8	peginterferon beta-1a OR peginterferon beta 1a ^{1,3} 'peginterferon'/exp OR peginterferon AND 'beta 1a' OR 'peginterferon'/exp OR peginterferon AND beta AND 1a ²	8	21	51	78	4	11
#9	pegylated human interferon beta 1a ^{1,3} pegylated AND ('human'/exp OR human) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1a ²	11	14	31	35	12	11
#10	pegylated interferon beta-1a OR pegylated	16	19	47	53	18	23

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015
	<i>interferon beta 1a OR pegylated interferon beta1a^{1,3}</i> <i>pegylated AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1a' OR pegylated AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1a OR pegylated AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta1a²</i>						
#11	<i>biib 017 OR biib017^{1,3}</i> <i>biib AND 017 OR 'biib017'/exp OR biib017²</i>	0	0	63	102	5	5
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	4 836	5 288	9 193	8 753	947	1 052
Razem (opracowania wtórne)							
#13	<i>#4 AND #12</i>	17	28	156	196	11	20
#14	<i>#13*</i>	4	5	3	4	4	5
#15	<i>#14^</i>	4	5	3	4	-	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – szerokie wyszukiwanie							
#16	<i>#4 AND #12</i>	17	28	156	196	11	20
#17	<i>#16**</i>	4	7	4	6	6	14
#18	<i>#17^</i>	3	6	4	6	-	-
Komparator (interferon beta-1a, interferon beta-1b)							
#19	<i>Interferon beta OR Interferon, beta OR interferon-beta^{1,3}</i> <i>'interferon'/exp OR interferon AND beta OR interferon, AND beta OR 'interferon beta'/exp OR 'interferon beta'²</i>	26 355	27 184	50 769	53 918	1 314	1 452
#20	<i>Interferon, Fibroblast OR Fibroblast Interferon^{1,3}</i> <i>interferon, AND ('fibroblast'/exp OR fibroblast) OR 'fibroblast'/exp OR fibroblast AND ('interferon'/exp OR interferon)²</i>	11 227	11 655	12 315	13 128	67	66
#21	<i>beta-Interferon OR beta Interferon^{1,3}</i> <i>'beta interferon'/exp OR 'beta interferon' OR beta AND ('interferon'/exp OR interferon)²</i>	26 355	27 184	50 769	53 918	1 314	1 452
#22	<i>Fiblaferon^{1,3}</i> <i>'fiblaferon'/exp OR fiblaferon²</i>	9 087	9 475	17 078	17 900	2	2
#23	<i>Biosyn Brand of Interferon-beta OR Biosyn Brand of Interferon beta OR Interferon-beta Biosyn Brand^{1,3}</i> <i>biosyn AND brand AND of AND ('interferon beta'/exp OR 'interferon beta') OR biosyn AND brand AND of AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta OR 'interferon beta'/exp OR 'interferon beta' AND biosyn AND brand²</i>	9 085	9 473	0	0	0	0
#24	<i>beta-1 Interferon OR beta 1 Interferon^{1,3}</i> <i>'beta 1' AND ('interferon'/exp OR interferon) OR beta AND 1 AND ('interferon'/exp OR interferon)²</i>	9 099	9 487	50 564	53 708	828	980
#25	<i>Interferon-beta1 OR Interferon beta1 OR</i>	10 381	10 825	40 103	42 326	842	997

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015
	<i>Interferon, beta-1 OR Interferon, beta 1^{1,3}</i> <i>'interferon beta1'/exp OR 'interferon beta1'</i> <i>OR 'interferon'/exp OR interferon AND beta1</i> <i>OR interferon, AND 'beta 1' OR interferon,</i> <i>AND beta AND 1²</i>						
#26	<i>human fibroblast interferon OR interferon,</i> <i>human fibroblast^{1,3}</i> <i>'human'/exp OR human AND ('fibroblast'/exp</i> <i>OR fibroblast) AND ('interferon'/exp OR</i> <i>interferon) OR interferon, AND ('human'/exp</i> <i>OR human) AND ('fibroblast'/exp OR</i> <i>fibroblast)²</i>	12 021	12 369	9 481	10 105	62	44
#27	<i>bm 532 OR bm532^{1,3}</i> <i>bm AND 532 OR 'bm532'/exp OR bm532²</i>	18	18	17 131	17 961	10	12
#28	<i>mr 21 OR mr21^{1,3}</i> <i>'mr'/exp OR mr AND 21 OR 'mr21'/exp OR</i> <i>mr21²</i>	8 260	8 272	174 629	187 382	1 951	2 160
#29	<i>feron OR frone OR hemferon OR naferon^{1,3}</i> <i>'feron'/exp OR feron OR 'frone'/exp OR frone</i> <i>OR 'hemferon'/exp OR hemferon OR</i> <i>'naferon'/exp OR naferon²</i>	855	890	18 084	18 957	36	37
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	39 825	40 898	218 197	233 952	3 335	3 687
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: peginterferon beta-1a vs interferon beta-1a/ 1b							
#31	<i>#12 AND #30</i>	150	176	450	498	56	66
#32	<i>#4 AND #31</i>	14	23	117	147	10	18
#33	<i>#32**</i>	2	4	4	5	5	12
#34	<i>#33^</i>	1	3	4	5	-	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (interferon beta-1a/ 1b) szerokie wyszukiwanie							
#35	<i>#4 AND #30</i>	4 026	4 177	12 011	12 974	786	899
#36	<i>#35***</i>	712	745	736	764	640	746
#37	<i>#36^</i>	694	727	717	744	-	-
Komparator (octan glatirameru)							
#38	<i>glatiramer acetate^{1,3}</i> <i>'glatiramer'/exp OR glatiramer AND</i> <i>('acetate'/exp OR acetate)²</i>	1 454	1 539	1 942	2 214	188	230
#39	<i>copolymer-1 OR copolymer 1^{1,3}</i> <i>'copolymer 1'/exp OR 'copolymer 1' OR</i> <i>'copolymer'/exp OR copolymer AND 1²</i>	1 039	1 081	59 077	62 494	240	255
#40	<i>TV 5010 OR TV5010 OR TV-5010^{1,3}</i> <i>tv AND 5010 OR tv5010 OR 'tv 5010'²</i>	1 039	1 081	9	9	0	0
#41	<i>Copaxone^{1,3}</i> <i>'copaxone'/exp OR copaxone²</i>	1 090	1 135	5 127	5 558	55	60
#42	<i>Teva brand of copolymer 1 OR Aventis brand</i>	1 039	0	3	3	0	0

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik					
		PubMed ¹		Embase ²		Cochrane ³	
		12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015	12. 07. 2014	29. 03. 2015
	<i>of copolymer 1^{1,3} teva AND brand AND of AND (‘copolymer’/exp OR copolymer) AND 1 OR aventis AND brand AND of AND (‘copolymer’/exp OR copolymer) AND 1²</i>						
#43	<i>(alanine glutamic acid lysine tyrosine) copolymer OR (glutamic acid lysine alanine tyrosine) copolymer^{1,3} 'alanine'/exp OR alanine AND glutamic AND (acid'/exp OR acid) AND ('lysine'/exp OR lysine) AND ('tyrosine'/exp OR tyrosine) AND (‘copolymer’/exp OR copolymer) OR (glutamic AND (acid'/exp OR acid) AND (‘lysine’/exp OR lysine) AND (‘alanine’/exp OR alanine) AND (‘tyrosine’/exp OR tyrosine)) AND (‘copolymer’/exp OR copolymer)²</i>	21	21	32	33	3	3
#44	<i>Cop 1^{1,3} cop AND 1²</i>	1 292	1 321	6 246	6 841	193	213
#45	<i>copolymer cop 1^{1,3} 'copolymer'/exp OR copolymer AND cop AND 1²</i>	86	87	172	175	9	13
#46	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	2 695	2 810	65 293	69 322	606	679
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie bezpośrednie: peginterferon beta-1a vs octan glatirameru							
#47	<i>#12 AND #46</i>	1	1	57	65	0	1
#48	<i>#4 AND #47</i>	1	1	28	34	0	1
#49	<i>#48***</i>	0	0	0	0	0	0
#50	<i>#49^</i>	0	0	0	0	-	-
Razem (pierwotne badania kliniczne) – porównanie pośrednie: komparator (octan glatirameru) szerokie wyszukiwanie							
#51	<i>#4 AND #46</i>	1 359	1 437	4 945	5 382	212	256
#52	<i>#51***</i>	191	200	311	323	160	203
#53	<i>#52^</i>	179	188	302	313	-	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment (Word variations have been searched).

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched).

*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials (Word variations have been searched).

^ publikacje w językach: English, German, French, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów, zidentyfikowano badania (opracowania) wtórne dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Zidentyfikowano również pierwotne badania kliniczne

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



bezpośrednio porównujące peginterferon beta-1a względem placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, jak również badania o niższej wiarygodności spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania również badania z zastosowaniem interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 47. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania peginterferonu beta-1a oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (data ostatniego wyszukiwania: 29.03.2015 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	111
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	7
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	2
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	10
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	0
<i>Thompson Micromedex®</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	1

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Trip Database</i>	#1	<i>(peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a) AND multiple sclerosis</i>	85
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL WMIPD)</i>	#1	<i>interferon</i>	2
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>peginterferon beta-1a OR pegylated interferon beta-1a</i>	19

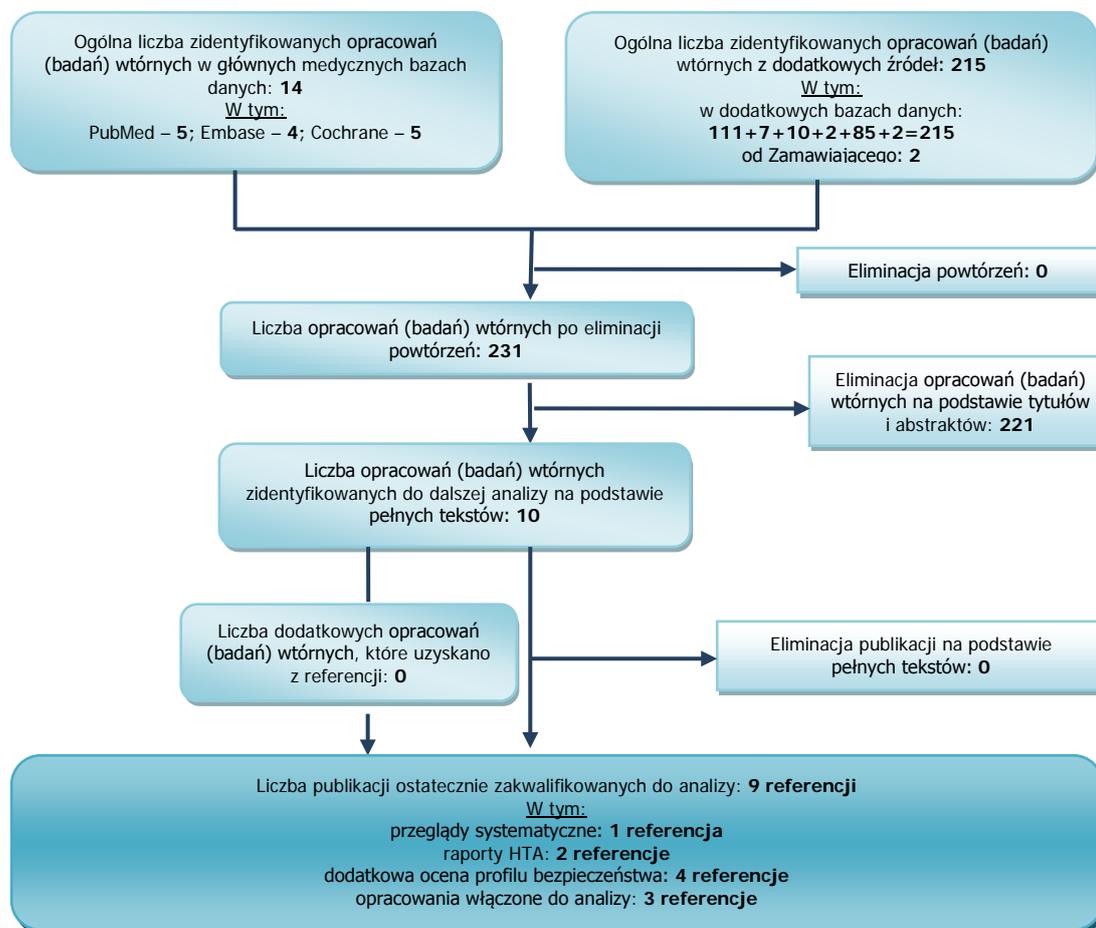
Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takich jak: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.msca.org/>), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>), *American Neurological Association* (ANA; <http://www.aneuroa.org/>).

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych), dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

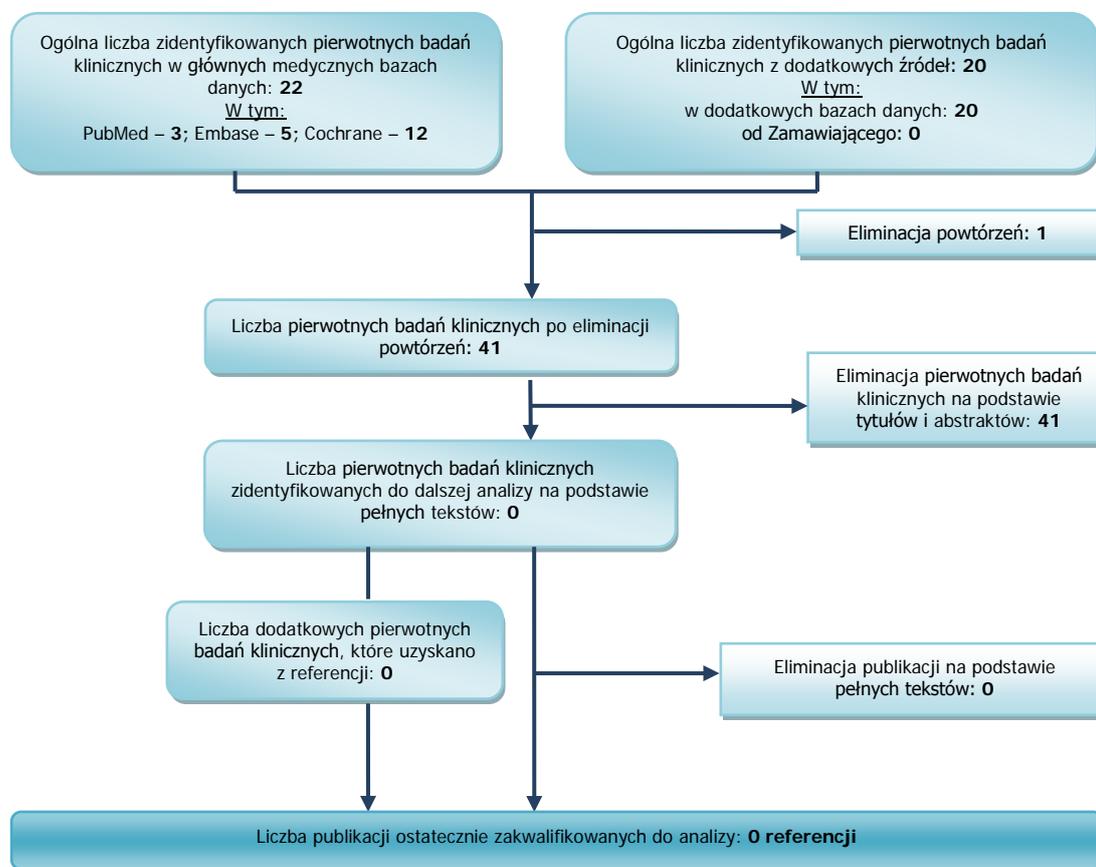


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 8 publikacji:

- 2 raporty HTA [326]-[327],
- 1 przegląd systematyczny [328],
- 4 publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (ChPL EMA [322], streszczenie EPAR [323], ChPL FDA [324], komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia [325]),
- 3 opracowania włączone do analizy klinicznej (raport [29] dotyczący badania o akronimie ADVANCE [1]-[31], raport [32] dotyczący meta-analizy sieciowej, doniesienie konferencyjne [34] dotyczące meta-analizy sieciowej).

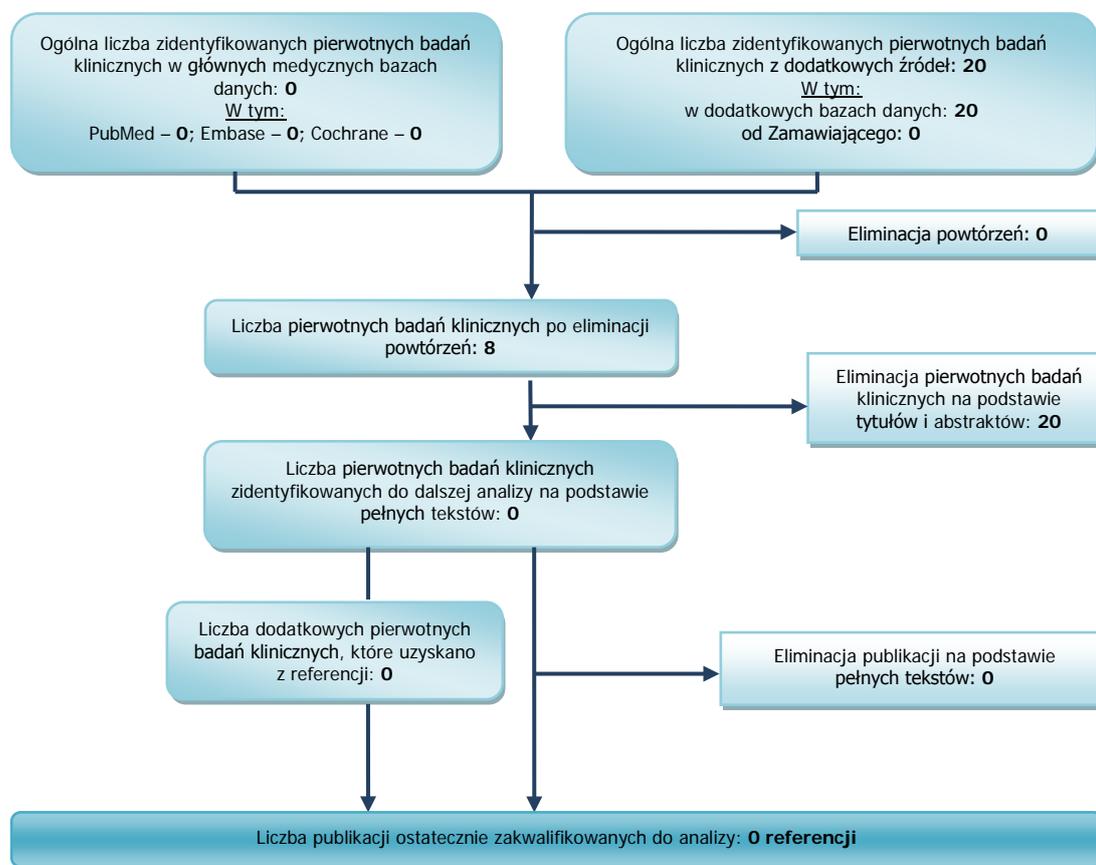
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego peginterferonu beta-1a z interferonem beta-1a/ beta-1b



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do interferonu beta-1a/ beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących peginterferon beta-1a z interferonem beta-1a/ beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

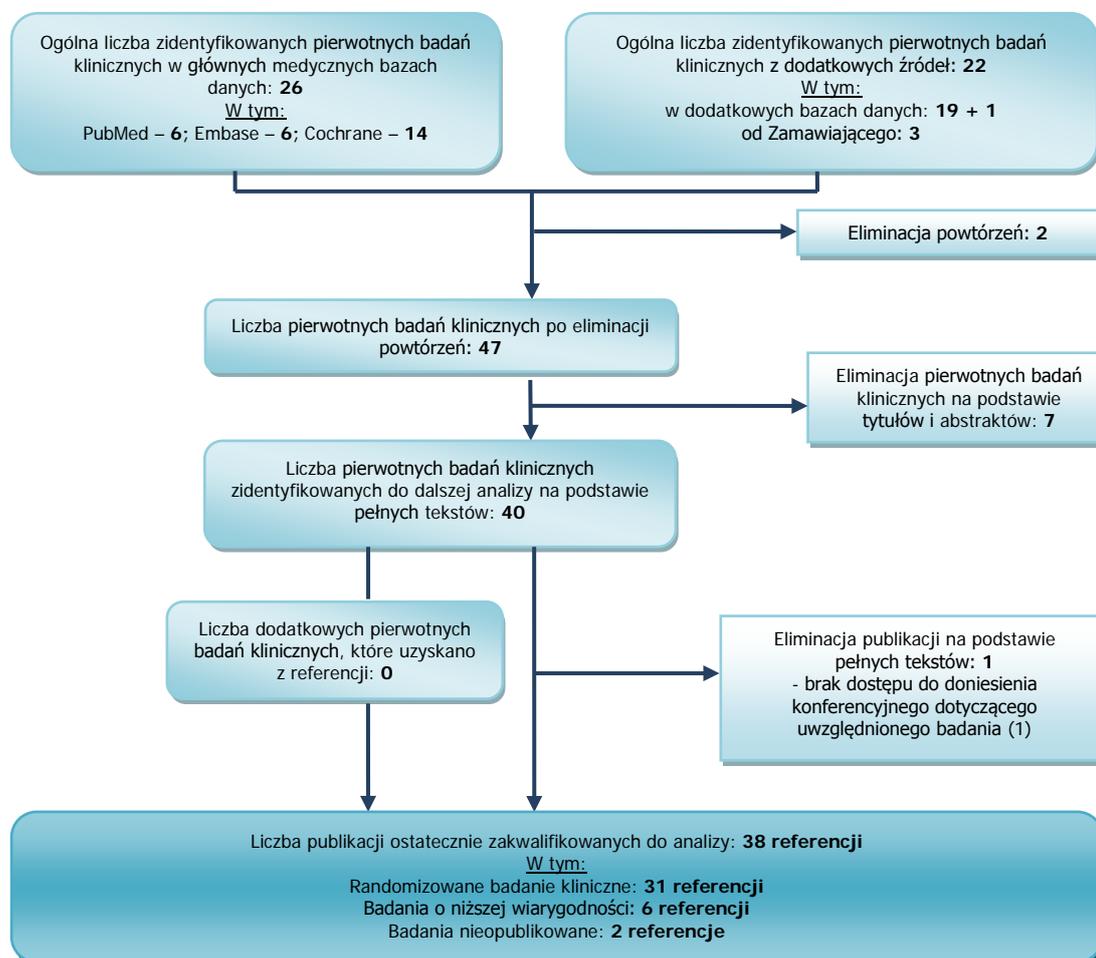
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego peginterferonu beta-1a z octanem glatirameru



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w bezpośrednim porównaniu do octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących peginterferon beta-1a z octanem glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania technologii wnioskowanej - peginterferonu beta-1a

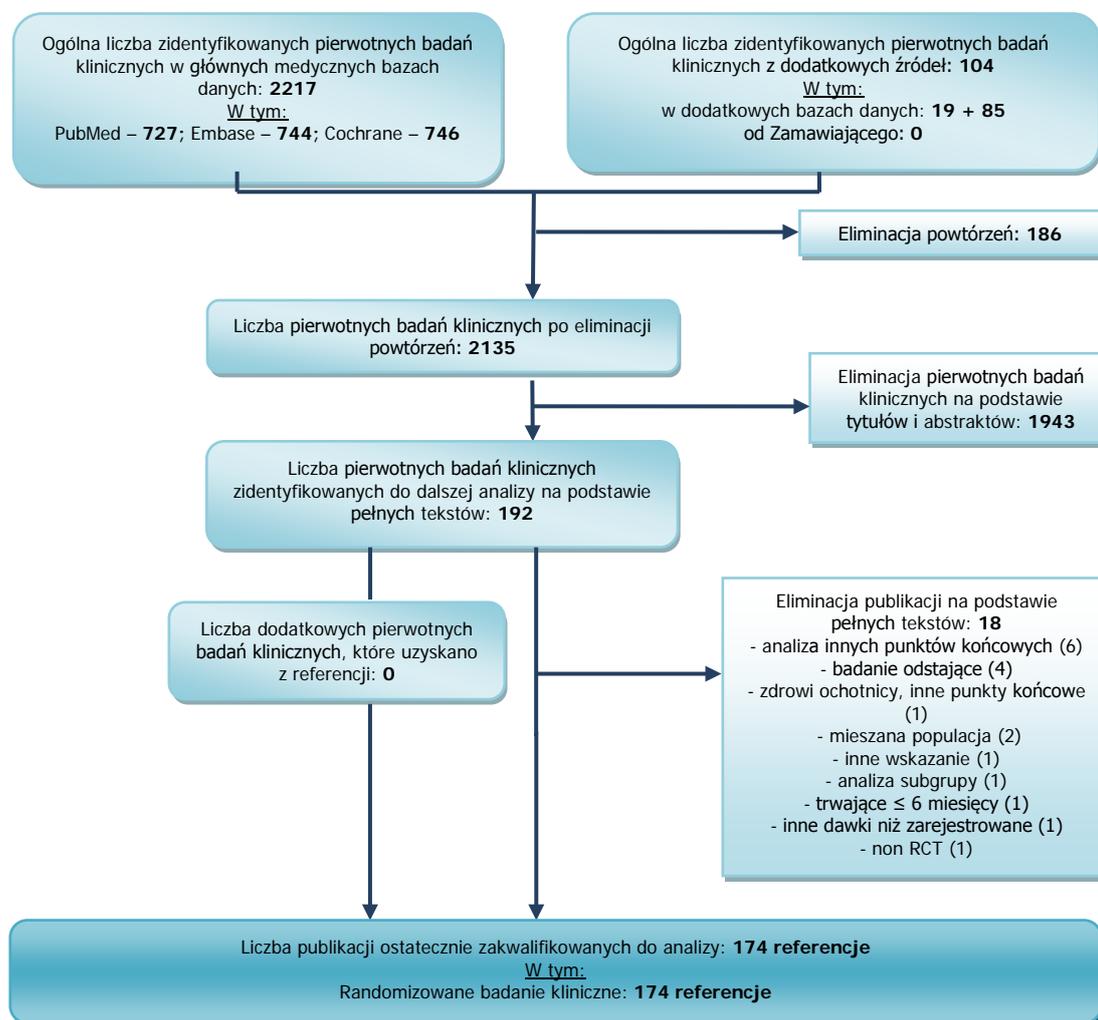


Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 4 pierwotne badania kliniczne:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ADVANCE dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a względem placebo [1]-[31],
- 1 badanie o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN (badanie będące kontynuacją badania o akronimie ADVANCE [1]-[31]) [314]-[319],
- 2 badania nieopublikowane [320]-[321].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – interferonu beta-1a/ beta-1b



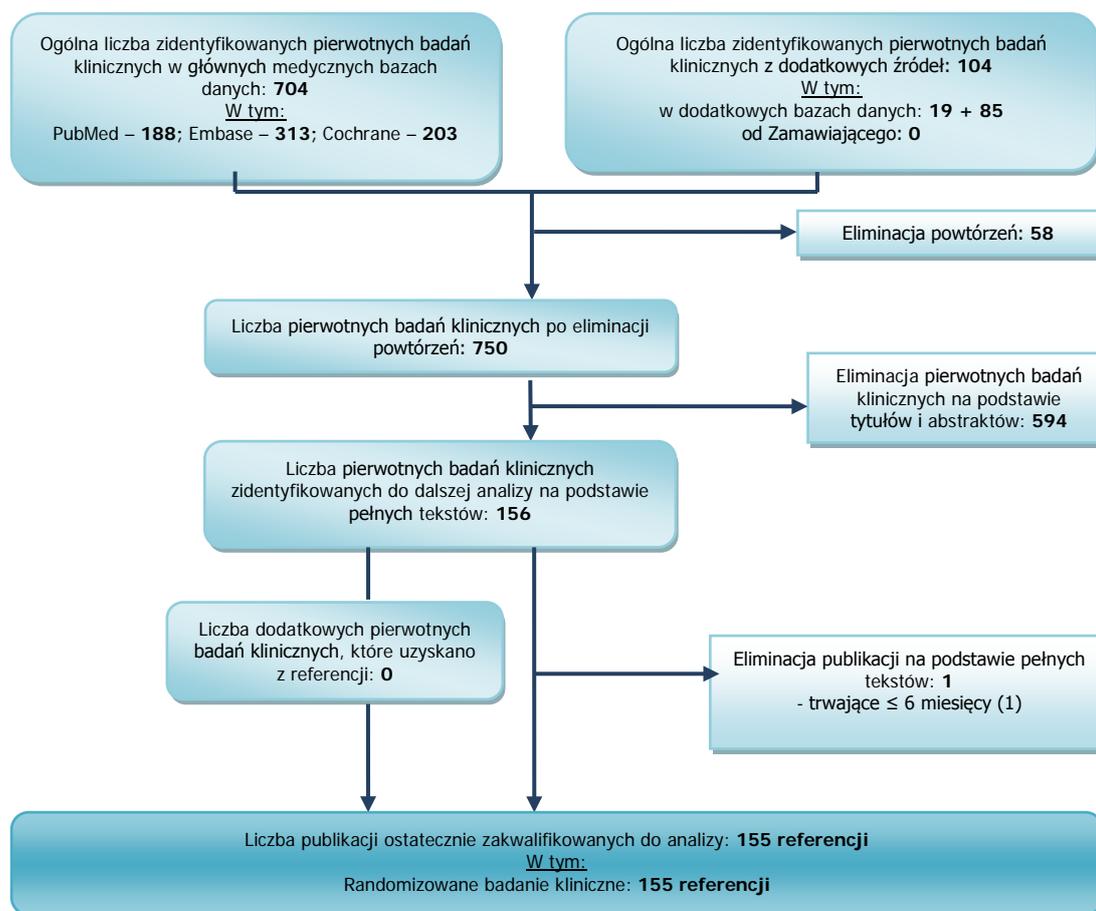
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) interferonu beta-1a/beta-1b w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 11 pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej:

- interferonu beta-1a vs placebo – badanie o akronimie MSCRG [35]-[73], badanie o akronimie PRISMS [74]-[108], badanie o akronimie BRAVO [109]-[120],
- interferonu beta-1a (44 µg 3tydzień, podskórnie) vs interferon beta-1a (30 µg 1tydzień, domięśniowo) – badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129],
- interferonu beta-1a vs interferon beta-1b – badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130],

- interferonu beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133],
- interferonu beta-1b vs placebo – badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176],
- interferonu beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania komparatora – octanu glatirameru



Schemat 6. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) octanu glatirameru w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano 9 pierwotnych randomizowanych badań klinicznych:

- octan glatirameru vs placebo – badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253], badanie Coopolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269], badanie European/ Canadian Glatiramer acetate [270]-[278], badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281],

- interferon beta-1a vs octan glatirameru – badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286], badanie o akronimie CombiRx [134]-[148], badanie o akronimie REGARD [131]-[133],
- interferon beta-1b vs octan glatirameru – badanie o akronimie BECOME [287]-[296], badanie o akronimie BEYOND [297]-[313].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczącego zastosowania peginterferonu beta-1a oraz jego komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym, z wyjątkiem referencji:

- w których peginterferon beta-1a lub jego komparatory podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane,
 - w innej postaci stwardnienia rozsiałego niż postać rzutowo-remisyjna,
 - w połączeniu z innymi lekami,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy: meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego),
- dotyczących kontynuacji badań z zastosowaniem komparatorów dla peginterferonu beta-1b.

Ponadto, w ramach meta-analizy sieciowej wykluczono badania dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1b oraz jego komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym, które:

- nie dotyczyły osób dorosłych (wiek ≥ 18 lat),
- nie dotyczyły pacjentów ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego (lub chorzy z tą postacią stanowili $< 80\%$ analizowanej populacji),
- dotyczyły dawek innych od dawek zarejestrowanych,
- dotyczyły innych leków,
- trwały ≤ 6 miesięcy,
- były nierandomizowane,
- zostały opublikowane w innym języku niż angielski,
- dotyczyły analizy subgroupów.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 48. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a i jego komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Doniesienia konferencyjne, do których brak dostępu, ale uwzględniono publikację pełnotekstową z wynikami badania o akronimie ADVANCE [1]-[31]	[329] Calabresi i wsp. 2010
Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy, analiza innych punktów końcowych	[330] Liscić i wsp. 2004
Mieszana populacja (chorzy również z postępującą postacią choroby)	[331] Milanese i wsp. 1990, [332] Edwards i wsp. 1998
Analiza innych punktów końcowych	[333] Koch-Henriksen i wsp. 2000, [334] Sorensen i wsp. 2003, [335] Koch-Henroksen i wsp. 2006, [336] Sorensen i wsp. 2007, [337] Sorensen i wsp. 1999, [349] Mokhber i wsp. 2014
Badanie odstające	[338] Durelli i wsp. 2002, [339] Barbero i wsp. 2006, [340] Kappos i wsp. 2002, [341] Barbero i wsp. 2004
Publikacja nie będąca przeglądem systematycznym, przedstawia niesystematyczny przegląd badań klinicznych	[342] Oh i wsp. 2013
Badanie dotyczące komparatora dla Plegridy stosowanego w innym wskazaniu (chorzy z zespołem klinicznie izolowanym), problem decyzyjny analizowany w ramach opracowania [343] nie jest zgodny z tematem niniejszej analizy	[343] Nagtegaal i wsp. 2014
Badanie dotyczące komparatora, przeprowadzone na wyodrębnionej subgrupie pacjentów, analiza punktów końcowych nieprzydatnych w ocenie w ramach niniejszej analizy	[344] Li i wsp. 1996
Badanie non-RCT dotyczące komparatora, problem decyzyjny analizowany w ramach opracowania [345] nie jest zgodny z tematem niniejszej analizy, brak oceny efektywności klinicznej interferonu beta-1b	[345] Prosperini i wsp. 2014
Badanie dotyczące komparatora trwające ≤ 6 miesięcy	[346] Stefano i wsp. 2012
Badanie dotyczące komparatorów, zastosowano inne dawki niż zarejestrowane, analiza punktów końcowych nieprzydatnych w ocenie w ramach niniejszej analizy	[347] Freedman 1999
Badanie trwające ≤ 6 miesięcy dotyczące pacjentów, którzy przerwali terapię natalizumabem	[348] Fox i wsp. 2014

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego Plegridy® (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) oraz charakterystyki komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [353].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 49. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie kończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]	RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczne strzykawki, preparaty podawane wszystkim co 2 tygodnie), wieloośrodkowe (183 ośrodki w 26 krajach), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA [^] , typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: czerwiec 2009 – listopad 2011. Sponsor: Biogen	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana I: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie N=512. Grupa badana II: peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie N=500. Grupa kontrolna: placebo N=500. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana I: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie (podskórnie). Grupa badana II: peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie (podskórnie). Dawka peginterferonu beta-1a zwiększana była stopniowo przez 4 tygodnie: dawka początkowa 63 µg, w 2. tygodniu dawka 93 µg, w 4. tygodniu dawka 125 µg. Po zakończeniu 48. tygodnia badania pacjenci z grupy kontrolnej zostali zrandomizowani do grupy leczonej peginterferonem beta-1a w dawce 125 µg podawanej co 2 lub co 4	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 48 tygodni I faza, 48 tygodni II faza.	Grupa badana I: n=74 (14,5%*). Grupa badana II: n=62 (12,4%*). Grupa kontrolna: n=44 (8,8%*). Łącznie: 180/1512 (11,9%*).	- roczny wskaźnik rzutów choroby w 48. tygodniu badania <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (względem wartości wstępnych w badaniu MRI), - odsetek pacjentów z rzutem choroby, - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, - oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI: liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, nowe aktywne zmiany	<u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego według kryteriów McDonald'a, - wiek 18-65 lat, - ocena w skali niesprawności ruchowej EDSS 0-5 punktów, - ≥2 klinicznie udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat i ≥1 rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - osoby w wieku rozrodczym stosujące skuteczne metody antykoncepcji w trakcie badania i 3 miesiące po zakończeniu badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - postępująca postać stwardnienia rozsianego (pierwotnie postępująca, wtórnie postępująca, postępująco-nawracająca), - w wywiadzie ciężkie alergiczne lub anafilaktyczne reakcje lub nadwrażliwość, - wcześniejsze leczenie stwardnienia rozsianego z zastosowaniem interferonu przez co najmniej 4 tygodnie lub przerwanie leczenia wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania,

	<p>Idec. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>tygodnie. Grupa kontrolna: placebo (podskórnie). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli badany preparat. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego preparatu.</p>			<p>(suma nowych lub nowo-powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po wzmocnieniu lub bez wzmocnienia gadolinem), objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, po wzmocnieniu gadolinem, hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, atrofia mózgu i wskaźnik transferu magnetyzacji w 48. tygodniu badania, - jakość życia w 48. tygodniu badania, - nawroty choroby wymagające dożylnego leczenia steroidami lub hospitalizacji w 48. tygodniu badania, - profil bezpieczeństwa, - oceny powyższych punktów końcowych w 2. roku badania [dodatkowe punkty końcowe badania].</p>	<ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie alergia na składowe peginterferonu beta-1a, - w wywiadzie klinicznie istotne schorzenia: serca, gruczołów endokrynnych, hematologiczne, wątroby, immunologiczne, metaboliczne, urologiczne, płucne, neurologiczne, dermatologiczne, psychiatryczne, nerek lub inne ciężkie schorzenia, które uniemożliwiałyby udział w badaniu, - w wywiadzie choroby nowotworowe, w tym guzy lite lub nowotwory układu krwiotwórczego (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego lub raka płaskokomórkowego), - w wywiadzie napady padaczkowe lub niewyjaśnione omdlenia lub napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie myśli samobójcze lub epizody ciężkiej depresji (wymagającej hospitalizacji) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG, - w wywiadzie zakażenie wirusem HIV, - w wywiadzie pozytywny wynik badania potwierdzający obecność przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C lub aktualne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (pozytywny wynik badania potwierdzający obecność antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B i/lub antygeny rdzeniowego wirusa zapalenia wątroby typu B), - nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: ALT/SGPT lub AST/SGOT ≥ 2-krotnie przekraczający górną granicę normy,
--	---	--	--	--	--	--

						<p>bilirubina >1,5-krotnie przekraczająca górną granicę normy, liczba białych krwinek <3700/mm³, bezwzględna liczba neutrofilów 1500/mm³, liczba płytek krwi <150 000 mm³, hemoglobina <10 g/dl u kobiet i <11 g/dl u mężczyzn, stężenie kreatyniny przekraczające górną granicę normy, czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny po aktywacji >1,2-krotnie przekraczający górną granicę normy,</p> <ul style="list-style-type: none"> - rzut choroby w ciągu 50 dni przed randomizacją do badania i/lub pacjent nieustabilizowany po ostatnim rzucie choroby, - wcześniejsze leczenie peginterferonem beta-1a, - w wywiadzie nadwrażliwość lub nietolerancja na acetaminofen (paracetamol), ibuprofen, naproksen lub aspirynę, które mogłyby uniemożliwić zastosowanie któregoś z wymienionych leków w trakcie badania, - leczenie innymi preparatami objawów stwardnienia rozsianego lub innych chorób z zastosowaniem: napromieniania układu chłonnego, kładrybiny, fingolimodu, szczepionek opartych na autoreaktywnych limfocytach T lub ich receptorach, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, natalizumab, alemtuzumab); cytoksanu lub mitoksantronu na 1 rok przed włączeniem do badania, interferonu na 6 miesięcy przed włączeniem do badania (i dłużej niż 4 tygodnie); cyklosporyny, transfuzji osocza, dożylnego podania immunoglobulin, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu na 6 miesięcy przed włączeniem do badania; kortykosteroidów systemowych na 50 dni przed włączeniem do badania; octanu glatirameru na 4 tygodnie przed włączeniem
--	--	--	--	--	--	---

						<p>do badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie z zastosowaniem preparatu eksperymentalnego na 6 miesięcy przed randomizacją do badania, - kobiety planujące ciążę, - pozytywny wynik testu ciążowego w fazie przesiewowej lub przed włączeniem do badania, - kobiety ciężarne lub karmiące piersią, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, - niezdolność wykonania testów sprawnościowych: Timed 25-Foot Walk, Nine-Hole Peg Test, PASAT 3, - niezdolność wykonania testów wzrokowych, - przeciwwskazania do badań MRI (np. implanty, alergia na gadolin, klaustrofobia), - udział w innym badaniu klinicznym, - wcześniejszy udział w tym badaniu, - planowany zabieg operacyjny w ciągu 2 tygodni przed randomizacją do badania lub przed zakończeniem badania, - niechęć lub brak możliwości wypełnienia wymagań protokołu badania (warunki fizyczne, psychiczne lub społeczne), - inne przyczyny, które w opinii badacza czyniły pacjenta nieodpowiednim do włączenia do badania.
<p>Badanie o akronimie ATTAİN [314]-[319] - kontynuacja badania o akronimie ADVANCE [1]-[31]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (preparaty podawane wszystkim co 2 tygodnie), wieloośrodkowe</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> N=1500 (ogółem) Grupa I: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie. Grupa II: peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie. <u>Schemat leczenia</u> Grupa I: peginterferon beta-1a 125</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 96 tygodni. <u>Badanie towarzyszące</u> - <u>okres leczenia/</u></p>	<p>Brak danych (badanie w toku). <u>Badanie towarzyszące</u> łącznie: 0/39 (0%).</p>	<p>- profil bezpieczeństwa <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - ocena radiologiczna w oparciu o badanie MRI: liczba i objętość zmian w ośrodkowym układzie nerwowym,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - ukończenie udziału w badaniu o akronimie ADVANCE (96 tygodni), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ponad 6 tygodni przerwy od ukończenia udziału w badaniu o akronimie ADVANCE, - pacjenci z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami w wynikach badań</p>

	<p>(158 ośrodków w 23 krajach), fazy IIIb, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>. Czas trwania badania: kwiecień 2011 – wrzesień 2015. Sponsor: Biogen Idec. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>µg co 2 tygodnie (podskórnie). Grupa II: peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie (podskórnie). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p> <p><u>Badanie towarzyszące</u> <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 lub co 4 tygodnie lub placebo N=39. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 lub co 4 tygodnie (podskórnie) lub placebo. 2 pierwsze wstrzyknięcia z zastosowaniem ampułko-strzykawki, 2 kolejne wstrzyknięcia z zastosowaniem automatycznego wstrzykiwacza. Profil bezpieczeństwa i tolerancję oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p><u>obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS i w teście SDMT, - ocena jakości życia w kwestionariuszach SF-12, EQ-5D, MSIS-29, - ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji automatycznego wstrzykiwacza, [dodatkowe punkty końcowe badania] <p><u>Badanie towarzyszące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa i tolerancja stosowania peginterferonu beta-1a w automatycznym wstrzykiwaczu <p><u>[główny punkt końcowy badania]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena łatwości stosowania i zadowolenia ze stosowania peginterferonu beta-1a w automatycznym wstrzykiwaczu, - ocena materiałów szkoleniowych [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<p>diagnostycznych, nowotworami, schorzeniami serca, gruczołów endokrynnych, hematologicznymi, wątroby, metabolicznymi, urologicznymi, płuc, neurologicznymi, dermatologicznymi, psychiatrycznymi, nerek lub innymi ciężkimi chorobami, - ciężarne lub karmiące kobiety.</p>
<p>Badanie o akronimie MSCRG [35]-[73]</p>	<p>RCT (randomizacja metodą Efron'a typu <i>biased coin</i>), podwójnie zamaskowane</p>	<p>Chorzy z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (całkowita lub częściowa remisja choroby). <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: interferon beta-1a N=158.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 104 tygodnie.</p>	<p>Grupa badana: 73/158 (46,2%*); Grupa kontrolna: 56/143 (39,2%*); Łącznie: 129/301</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia trwałej (≥6 miesięcy) progresji niesprawności ruchowej o ≥1 punkt w skali EDSS <p><u>[główny punkt końcowy]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie jawne stwardnienie rozsiane od ≥1 roku, - ocena w skali EDSS 1,0-3,5 punktu, - ≥2 udokumentowane zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 3 lat,

	<p>(podobna zawartość fiolek i strzykawek), wielośrodkowe (4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: listopad 1990 – luty 1994. Sponsor: National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa kontrolna: placebo N=143. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: interferon beta-1a 30 µg (6,0 MU) 1xtydzień (domięśniowo). Grupa kontrolna: placebo (domięśniowo). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>		(42,9%*).	<p><u>badania]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaostrzenia choroby, - ocena radiologiczna, - ocena sprawności kończyn, - ocena neuropsychologiczna, - ocena stanu emocjonalnego, - ocena sprawności w codziennym funkcjonowaniu, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<ul style="list-style-type: none"> - brak zaostrzeń choroby w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekła, postępująca postać stwardnienia rozsianego lub choroba inna od stwardnienia rozsianego, która mogłaby wpłynąć na czynności narządów, - wcześniejsze stosowanie immunosupresantów lub interferonu, - stosowanie hormonu adrenokortykotropowego lub kortykosteroidów w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - ciąża lub laktacja, - niestosowanie antykoncepcji, - przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane, - inna choroba upośledzająca funkcjonowanie narządów, - zakażenie.
<p>Badanie o akronimie PRISMS [74]-[108]</p>	<p>RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), podwójnie zamaskowane (identyczne fiołki), wielośrodkowe (22 ośrodki w 9 krajach), w układzie</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana I: interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień N=189. Grupa badana II: interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień N=184. Grupa kontrolna: placebo N=187. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana I: interferon beta-1a 22 µg (6 MIU) 3xtydzień</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>Grupa badana I: 22/189 (11,6%*); Grupa badana II: 19/184 (10,3%*); Grupa kontrolna: 17/187 (9,1%*); Łącznie: 58/560 (10,4%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba nawrotów choroby w trakcie trwania badania <p><u>[główny punkt końcowy badania]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia 1. i 2. nawrotu choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS (wzrost o ≥1 punkt, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie jawne lub potwierdzone diagnostycznie stwardnienie rozsiane trwające ≥1 rok, - wiek ≥18 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, - ≥2 nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - ocena w skali EDSS 0-5,0 punktu, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

	<p>równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: maj 1994 – luty 1995 (rekrutacja). Sponsor: Ares-Serono International SA.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>(podskórnie). Grupa badana II: interferon beta-1a 44 µg (12 MIU) 3xtydzień (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo (podskórnie). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>			<p>utrzymująca się przez ≥3 miesiące),</p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik sprawności chodzenia, - wskaźnik sprawności ruchowej kończyn górnych, - konieczność zastosowania terapii steroidami lub hospitalizacji, - ocena aktywności choroby, - ocena obciążenia chorobą, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie systemowe z zastosowaniem interferonów, cyklofosfamid, napromienianie układu chłonnego lub stosowanie innych leków immunomodulujących lub immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
<p>Badanie o akronimie BRAVO [109]-[120]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane dla porównania lakwinimodu z placebo (podobne kapsułki), pojedynczo zamaskowane dla porównania interferonu beta-1a z placebo i lakwinimodem (brak opisu metody zamaskowania), wieloośrodkowe</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: lakwinimod N=434. Grupa kontrolna I: placebo N=450. Grupa kontrolna II: interferon beta-1a N=447. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: lakwinimod 0,6 mg/dobę (doustnie). Grupa kontrolna I: placebo (doustnie). Grupa kontrolna II: interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień (domięśniowo). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP w porównaniu interferon beta-1a vs placebo (brak definicji).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Grupa badana: 81/434 (18,7%). Grupa kontrolna I: 91/450 (20,2%). Grupa kontrolna II: 69/447 (15,4%). Łącznie: 241/1331 (18,1%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - % zmiana w objętości mózgu po znormalizowaniu względem wartości początkowych, - ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS, - ryzyko wystąpienia potwierdzonej trwałej niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS utrzymującej się przez 6 miesięcy, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (wg kryteriów McDonald'a), - ocena w skali EDSS 0-5,5 punktu, - ≥1 rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, 2 rzuty w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub 1 rzut w ciągu ostatnich 12-24 miesięcy wraz z 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - postępujące postaci stwardnienia rozsianego, - stosowanie kortykosteroidów w leczeniu nawrotów choroby w ciągu ostatnich 30 dni, - stosowanie leków eksperymentalnych lub immunosupresyjnych (w tym mitoksantron) w

	<p>(155 ośrodków w 18 krajach), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: kwiecień 2008 – czerwiec 2011. Sponsor: Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>				[dodatkowe punkty końcowe badania]	<p>ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie octanu glatirameru w ciągu ostatnich 2 miesięcy, - wcześniejsze stosowanie natalizumabu, lakwinimodu, kladrybiny lub interferonu beta.</p>
Badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129]	<p>RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), pojedynczo zamaskowane (inni lekarze leczyli pacjentów, a inni oceniali ich wyniki), wieloośrodkowe (56 ośrodków w 10 krajach), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority</i>/</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień N=339. Grupa kontrolna: interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień N=338. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień (podskórnie). Grupa kontrolna: interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień (domięśniowo). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 62 tygodnie (mediana).</p>	<p>Grupa badana: 40/339 (11,8%*).* Grupa kontrolna: 32/338 (9,5%*).* Łącznie: 72/677 (10,6%*).*</p>	<p>- odsetek pacjentów bez nawrotów choroby w okresie 24 tygodni leczenia <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - wskaźnik nawrotów choroby, - nasilenie nawrotów choroby, - stosowanie steroidów w leczeniu nawrotów choroby, - czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby, - ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-55 lat, - klinicznie potwierdzona diagnoza postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, - ocena w skali EDSS 0-5,5 punktu, ≥2 zaostrzenia choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem interferonu, kladrybiny lub napromienianie układu limfatycznego, - stosowanie octanu glatirameru lub cytokin w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - dożylnie stosowanie przeciwciał w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie innych leków immunomodulujących w ciągu ostatnich 12</p>

	<p><i>non-inferiority</i>. Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Serano International SA. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>				<p>- ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p>miesiące.</p>
<p>Badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (zamaskowanie dotyczyło lekarzy), wieloośrodkowe (2 ośrodki w Iranie), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>. Czas trwania badania: wrzesień 2002 – wrzesień 2004. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa I: interferon beta-1b 250 µg (8 MIU) co 2 dzień N=30. Grupa II: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień N=30. Grupa III: interferon beta-1a 44 µg 3tydzień N=30. <u>Schemat leczenia</u> Grupa I: interferon beta-1b 250 µg (8 MIU) co 2 dzień (podskórnio). Grupa II: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień (domięśniowo). Grupa III: interferon beta-1a 44 µg 3tydzień (podskórnio). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Grupa I: 0/30 (0%). Grupa II: 0/30 (0%). Grupa III: 0/30 (0%). Łącznie: 0/90 (0%).</p>	<p>- liczba nawrotów choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - ocena w skali EDSS, [punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 15-50 lat, - klinicznie i laboratoryjnie potwierdzona diagnoza postaci nawracającej stwardnienia rozsianego, - ≥2 nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - ocena w skali EDSS ≤5 punktów, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - w wywiadzie ciężka alergiczna lub anafilaktyczna reakcja na interferon lub inne składniki badanego leku, - choroba neurologiczna, psychiatryczna, serca, endokrynną, hematologiczną, wątroby, nerek, nowotworowa, autoimmunologiczna lub inna przewlekła choroba, - w wywiadzie niekontrolowane napady padaczkowe lub myśli samobójcze lub ciężka depresja w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - laktacja lub ciąża, - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące klinicznie skutecznych metod antykoncepcyjnych.</p>
<p>Badanie o akronimie</p>	<p>RCT (brak opisu metody</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.</p>	<p><u>Okres leczenia/</u></p>	<p>Grupa badana: 85/386 (22,0%*).</p>	<p>- czas do wystąpienia nawrotu choroby</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-60 lat,</p>

<p>REGARD [131]-[133]</p>	<p>randomizacji), otwarte, wieloośrodkowe (81 ośrodków w 14 krajach), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiegoś typu <i>superiority/non-inferiority</i>. Czas trwania badania: luty – grudzień 2004 (rekrutacja). Sponsor: EMD Serono, Pfizer. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: interferon beta-1a N=386. Grupa kontrolna: octan glatirameru N=378. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień (podskórnice). Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnice). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania i w populacji PP zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy ukończyli 96 tygodni terapii, nie naruszyli w poważnym stopniu protokołu badania. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i dla których są wyniki dotyczące bezpieczeństwa badanych leków.</p>	<p><u>obserwacji:</u> 96 tygodni.</p>	<p>Grupa kontrolna: 54/378 (14,3%*).* Łącznie: 139/764 (18,2%*).</p>	<p><u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena radiologiczna, - ocena w skali EDSS, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p>- zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a, - ocena w skali EDSS 0-5,5 punktu, - ≥1 rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - stabilny stan kliniczny lub poprawa stanu neurologicznego w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża lub laktacja, - postępująca postać stwardnienia rozsianego, - leczenie steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym w ciągu ostatnich 4 tygodni, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem interferonu beta, octanu glatirameru lub kladrybiny, - napromienianie układu chłonnego, - wymiana osocza w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - dożylne przyjmowanie gamma globulin w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - terapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwcytokinowa w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - stosowanie immunosupresantów w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p>
<p>Badanie o akronimie CombiRx [134]-[148]</p>	<p>RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), podwójnie zamaskowane (placebo podobne do iniekcji interferonu beta-</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: interferon beta-1a + octan glatirameru N=499. Grupa kontrolna I: interferon beta-1a + placebo N=250. Grupa kontrolna II: octan glatirameru + placebo N=259.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 3 lata.</p>	<p>Grupa badana: 102/499 (20,4%*).* Grupa kontrolna I: 56/250 (22,4%*).* Grupa kontrolna II: 36/259 (13,9%*).* Łącznie:</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - potwierdzona progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS utrzymująca się 6 miesięcy,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-60 lat, - ocena w skali EDSS 0-5,5 punktu, - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów Poser lub McDonald, - ≥2 zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 3 lat, 1 zaostrzenie w postaci zmiany widocznej w badaniu MRI wg kryteriów McDonald'a z</p>

	<p>1a lub octanu glatirameru), wielośrodkowe (63 ośrodki w 2 krajach), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>. Czas trwania badania: styczeń 2005 – kwiecień 2011. Sponsor: NIH National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień (domięśniowo) + octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie). Grupa kontrolna I: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień (domięśniowo). Grupa kontrolna II: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT (pacjenci zrandomizowani do badania), profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa (pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku i przeszli co najmniej 1 ocenę profilu bezpieczeństwa leku).</p>		<p>194/1008 (19,2%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena jakości życia w skali MSCF, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<p>2001 roku,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru, - ostre zaostrzenie choroby w ciągu ostatnich 30 dni przed fazą przesiewową, - stosowanie steroidów w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (>100 mg/dobę) w ciągu 30 dni przed wizytą kontrolną w fazie przesiewowej lub przewlekłe stosowanie steroidów, - zdiagnozowana postępująca postać stwardnienia rozsianego, - stosowanie dożylnie przeciwciał, azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, mitoksantronu, cyklofosfamidu, mykofenolatu lub wymiana surowicy w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania lub stosowanie aminopirydyny w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania, - wcześniejsze stosowanie natalizumabu, kładrybiny, szczepionki opartej na autoreaktywnych limfocytach T, alemtuzumabu, daklizumabu, rytuksymabu, zmienionego ligandu peptydowego lub napromienianie układu chłonnego, - w wywiadzie napady padaczkowe, klinicznie istotna choroba serca, wątroby, płuc, nerek, niedobory odporności lub inne ciężkie schorzenia.
<p>Badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana I: interferon beta-1b 1,6 MIU N=125.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata (możliwość)</p>	<p>Grupa badana I: 11/125 (8,8%*); Grupa badana II: 17/124 (13,7%*); Grupa kontrolna:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby <p><u>[główne punkty końcowe]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie jawna lub laboratoryjnie potwierdzona diagnoza stwardnienia rozsianego ponad 1 rok wcześniej, - wiek 18-50 lat,

	<p>(takie same fiołki), wielośrodkowe (11 ośrodków w 2 krajach), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: czerwiec 1998 – maj 1990. Sponsor: brak danych. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Grupa badana II: interferon beta-1b 8 MIU N=124. Grupa kontrolna: placebo N=123. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana I: interferon beta-1b 1,6 MIU co 2. dzień (podskórnie). Grupa badana II: interferon beta-1b 8 MIU co 2. dzień (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo co 2. dzień (podskórnie). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT.</p>	<p>kontynuacji przez kolejne 3 lata).</p>	<p>13/123 (10,6%*). Łącznie: 41/372 (11,0%*).</p>	<p><u>badania]</u> - czas do wystąpienia nawrotu choroby, - czas trwania nawrotu choroby, - nasilenie nawrotu choroby, - ocena w skali EDSS, - obciążenie chorobą, - ocena aktywności choroby (ocena radiologiczna), - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p>- pacjenci zdolni do poruszania się, - ocena w skali EDSS ≤5 punktów, - ≥2 zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - pacjenci klinicznie stabilni w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - nie stosowanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) lub prednizonu w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem azatiopryny lub cyklofosfamidu.</p>
<p>Badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (porównanie fumaranu dimetylu z placebo; brak zamaskowania w przypadku octanu glatirameru; brak opisu metody zamaskowania), wielośrodkowe (200 ośrodków w 28 krajach), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA[^], typu</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana I: fumaran dimetylu 240 mg 2xdobę N=362. Grupa badana II: fumaran dimetylu 240 mg 3xdobę N=345. Grupa kontrolna I: placebo N=363. Grupa kontrolna II: octan glatirameru N=360. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana I: fumaran dimetylu 240 mg 2xdobę (doustnie). Grupa badana II: fumaran dimetylu 240 mg 3xdobę (doustnie). Grupa kontrolna I: placebo (doustnie). Grupa kontrolna II: octan glatirameru 20 mg/dobę</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 96 tygodni.</p>	<p>Grupa badana I: 78/362 (21,5%*). Grupa badana II: 72/345 (20,9%*). Grupa kontrolna I: 85/363 (23,4%*). Grupa kontrolna II: 68/360 (18,9%*). Łącznie: 303/1430 (21,2%*).</p>	<p>- roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena radiologiczna, - odsetek pacjentów z nawrotem choroby, - czas do wystąpienia progresji niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS utrzymującej się ≥12 tygodni, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a, - wiek 18-55 lat, - ocena w skali EDSS 0-5 punktów, - ≥1 klinicznie udokumentowany nawrót choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub ≥1 zmiana po wzmacnieniu gadolinem w okresie 6 tygodni przed randomizacją do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - postacię postępujące stwardnienia rozsianego, - inne klinicznie istotne choroby, - nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem octanu glatirameru,</p>

	<p><i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: czerwiec 2007 – sierpień 2011. Sponsor: Biogen Idec. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>(podskórnie). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali leki i populacji MRI zdefiniowanej jako pacjenci z populacji ITT, dla których dostępne są wyniki badania MRI. Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>				- przeciwwskazania medyczne.
<p>Badanie Copolymer 1 MS [254]-[269]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu zamaskowania), wieloośrodkowe (11 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), fazy III, w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: październik 1991 – maj 1992 (rekrutacja). Sponsor: Federal</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: octan glatirameru N=125. Grupa kontrolna: placebo N=126. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie). Grupa kontrolna: placebo (podskórnie). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów ITT zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24 miesiące (możliwość kontynuacji leczenia przez następne 11 miesięcy).</p>	<p>Grupa badana: 19/125 (15,2%*).* Grupa kontrolna: 17/126 (13,5%*).* Łącznie: 36/251 (14,3%*).</p>	<p>- liczba nawrotów choroby <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - czas do wystąpienia nawrotu choroby, - odsetek pacjentów z progresją choroby ocenianą w skali EDSS utrzymującą się ≥ 3 miesiące, - ocena w skali EDSS, - wskaźnik chodzenia, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa [dodatkové punkty końcowe badania]</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - klinicznie jawne stwardnienie rozsiane lub potwierdzona laboratoryjnie diagnoza stwardnienia rozsianego, - wiek 18-45 lat, - pacjenci zdolni do poruszania się, - ocena w skali EDSS 0-5,0 punktów, - ≥ 2 udokumentowane nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - początek ostatniego nawrotu choroby co najmniej 1 rok przed randomizacją do badania, - stabilny stan neurologiczny i niestosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - stosowanie przez kobiety w wieku rozrodczym skutecznej antykoncepcji, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie octanu glatirameru lub terapii immunosupresyjnej wraz z cytotoksyczną chemioterapią (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) lub napromienianie układu chłonnego,</p>

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	FDA Orphan Drug Program, National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.					<ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub laktacja, - cukrzyca zależna od insuliny, - potwierdzone zakażenie wirusem HIV lub HTLV-I, - choroba Lyme'a, - konieczność stosowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie trwania badania.
Badanie European/Candadian GA [270]-[278]	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu zamaskowania), wieloośrodkowe (29 ośrodków w 7 krajach), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Czas trwania badania: luty 1997 – listopad 1997 (rekrutacja). Sponsor: Teva Pharmaceutical LTD.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5. Ocena w skali Grade: wysoka.</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa badana: octan glatirameru N=119. Grupa kontrolna: placebo N=120.</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnice). Grupa kontrolna: placebo (podskórnice).</p> <p>Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 9 miesięcy.</p>	<p>Grupa badana: 7/119 (5,9%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 7/120 (5,8%*).</p> <p>Łącznie: 14/239 (5,9%*).</p>	<p><u>główny punkt końcowy badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena radiologiczna - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - liczba nawrotów choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - odsetek pacjentów leczonych steroidami, - odsetek pacjentów hospitalizowanych, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego ≥ 1 rok wcześniej, - wiek 18-50 lat, - ocena w skali EDSS 0-5 punktów, - ≥ 1 udokumentowany nawrót choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - ≥ 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem widoczna w badaniu MRI, - brak nawrotów choroby i niestosowanie steroidów w ciągu ostatnich 30 dni przed wykonaniem badania MRI przed włączeniem do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem octanu glatirameru lub odpowiednika mieliny (ang. oral myelin), - napromienianie układu chłonnego, stosowanie immunosupresantów lub leków cytotoksycznych w ciągu ostatnich 2 lat, - stosowanie azatiopryny, cyklosporyny, interferonów, deoksypergualiny lub przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie eksperymentalnych leków w terapii stwardnienia rozsianego lub innej choroby,

						<ul style="list-style-type: none"> - inna ciężka choroba współistniejąca lub psychiczna, - ciąża lub niestosowanie skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym w trakcie trwania badania, - nadwrażliwość na gadolin lub niemożność udziału w badaniu MRI.
<p>Badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281]</p>	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (brak opisu zamaskowania), jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], typu <i>superiority</i> (względem placebo). Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institute of Health. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Liczebność grup</u> Grupa badana: octan glatirameru N=25. Grupa kontrolna: placebo N=23. <u>Schemat leczenia</u> Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnice). Grupa kontrolna: placebo (podskórnice). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>Łącznie: 7/50 (14,0%*).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - proporcja pacjentów bez zaostrzeń choroby [<u>główny punkt końcowy badania</u>] - częstość zaostrzeń choroby, - zmiana w ocenie niesprawności ruchowej, - czas do wystąpienia progresji choroby, - profil bezpieczeństwa [dodatkowe punkty końcowe badania] 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowane jawne klinicznie stwardnienie rozsiane, - wiek 20-35 lat, ≥2 udokumentowane epizody zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 2 lat, - ocena w skali niesprawności ruchowej Kurtzke'go ≤6 punktów, - pacjenci stabilni emocjonalnie, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak.

	Ocena w skali Grade: wysoka.					
Badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), otwarte, jednoośrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), fazy IV, w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2007 – czerwiec 2008 (rekrutacja).</p> <p>Sponsor: Merck Serono S.A.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana I: interferon beta-1a 44 µg 3tydzień N=46.</p> <p>Grupa badana II: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień N=47.</p> <p>Grupa kontrolna I: octan glatirameru N=48.</p> <p>Grupa kontrolna II (referencyjna, pacjenci niepoddani randomizacji): nieleczeni N=50.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana I: interferon beta-1a 44 µg 3tydzień (podskórnie).</p> <p>Grupa badana II: interferon beta-1a 30 µg 1tydzień (domięśniowo).</p> <p>Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie).</p> <p>Grupa kontrolna II: nieleczeni.</p> <p>Skuteczność kliniczną oceniano w populacji pacjentów włączonych do badania.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24 miesiące.</p>	<p>Grupa badana I: 9/55 (16,4%*).</p> <p>Grupa badana II: 8/55 (14,5%*).</p> <p>Grupa kontrolna I: 7/55 (12,7%*).</p> <p>Grupa kontrolna II: 0/50 (0%*).</p> <p>Łącznie: 24/165 (14,5%), 24/215 (11,2%*).</p>	<p>- ocena radiologiczna <u>[punkt końcowy badania]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald/ Polman, Wiek 18-55 lat, - ocena w skali EDSS ≤5 punktów, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie immunosupresyjne.
Badanie o akronimie BECOME [287]-[296]	<p>RCT (brak opisu metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (zamaskowanie dotyczyło badaczy oceniających wyniki leczenia), wieloośrodkowe (2</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego lub klinicznie izolowanym zespołem.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana: interferon beta-1b N=36.</p> <p>Grupa kontrolna: octan glatirameru N=39.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana: interferon beta-1b</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 2 lata.</p>	<p>Grupa badana: 11/36 (30,6%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 8/39 (20,5%*).</p> <p>Łącznie: 19/75 (25,3%*).</p>	<p>- ocena radiologiczna <u>[główny punkt końcowy badania]</u></p> <p>- liczba nowych zmian, - liczba zaostrzeń choroby, <u>[dodatkowe punkty końcowe badania]</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a i ≥1 zaostrzenie choroby klinicznie rozpoznane lub w badaniu MRI w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - klinicznie izolowany zespół potwierdzony w podczas badania, który rozpoczął się 6 miesięcy wcześniej i dowody na rozprzestrzenianie się choroby: ≥2 zmiany

	<p>ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA[^], brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i>. Czas trwania badania: styczeń 2003 – styczeń 2016. Sponsor: Bayer Schering Pharma. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali Grade: średnia.</p>	<p>250 µg co 2. dzień (podskórnice). Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnice). Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji ITT (brak definicji).</p>				<p>widoczne w badaniu MRI, ≥ 1 z nich była okołokomorowa; w ostrym przebiegu (≤ 1 miesiąca) ≥ 1 niepowiększająca się zmiana, a w nie ostrym przebiegu (>1 miesiąc) ≥ 1 powiększająca się zmiana, - wiek 18-55 lat, - ocena w skali EDSS 0-5,5 punktu, - kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną antykoncepcję i nie były ciężarne, - wyniki badań diagnostycznych potwierdzały prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - początek nawrotu choroby w okresie od fazy przesiewowej do 1. dnia badania, - wcześniej przebyta choroba, która mogłaby wpłynąć na ośrodkowy układ nerwowy lub na wyniki badania MRI lub na oceny/ pomiary dokonywane w trakcie badania, - metalowe implanty lub obce ciała, których obecność stanowiła przeciwwskazanie do przeprowadzenia badania MRI, - ciążą lub laktacją, - alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminy, interferony, octan glatirameru, mannitol, - niekontrolowana lub klinicznie istotna choroba serca, - w wywiadzie niestabilny stan zdrowia, który mógłby ulec klinicznie istotnemu pogorszeniu, - nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania acetaminofenu, ibuprofenu lub steroidów, - niezdolność pacjenta, w ocenie badacza, do spełnienia wymagań protokołu badania, - udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</p>
--	--	--	--	--	--	---

						<ul style="list-style-type: none"> - uzależnienie, - aktywna choroba wrzodowa, - niezdolność do wykonywania iniekcji samodzielnego lub z pomocą opiekuna, - medyczne, psychiczne lub inne warunki, które mogłyby wpłynąć na zdolność pacjenta do zrozumienia wymagań protokołu badania, udostępnienia zgody na udział w badaniu, stosowania się do wymogów badania lub ukończenia badania, - klaustrofobia, - niekontrolowane ruchy głową, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem interferonów lub octanu glatirameru, - wcześniejsze napromienienie układu chłonnego, stosowanie przeciwciał monoklonalnych (np. anty-CD25, anty-CD52, anty VLA-4, anty-CD20), mitoksantronu, cyklofosfamidu, kładrybiny, azatiopryny, mykofenolatu, dożylnie przeciwciała, cyklosporyny lub kortykosteroidów w ciągu ostatnich 21 dni.
<p>Badanie o akronimie BEYOND [297]-[313]</p>	<p>RCT (randomizacja komputerowa, blokowa), podwójnie zamaskowane (dotyczyło porównania 2 dawek interferonu beta-1b; taki sam wygląd leków), wieloośrodkowe (198 ośrodków w 26 krajach), fazy III, w układzie równoległym,</p>	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>Grupa badana I: interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień N=897.</p> <p>Grupa badana II: interferon beta-1b 500 µg co 2. dzień N=899.</p> <p>Grupa kontrolna: octan glatirameru N=448.</p> <p><u>Schemat leczenia</u></p> <p>Grupa badana I: interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień (podskórnice).</p> <p>Grupa badana II: interferon beta-1b 500 µg co 2. dzień (podskórnice).</p> <p>Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnice).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u></p> <p>2 lata.</p>	<p>Grupa badana I: 113/897 (12,6%*).</p> <p>Grupa badana II: 173/899 (19,2%*).</p> <p>Grupa kontrolna: 74/448 (16,5%*).</p> <p>Łącznie: 360/2244 (16,0%*).</p>	<p>- ryzyko nawrotu choroby <u>[główny punkt końcowy badania]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby, - proporcja pacjentów bez nawrotów choroby, - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS, utrzymująca się 3 miesiące, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a z 2001 roku i International Panel, - wiek 18-55 lat, - ≥1 nawrót choroby w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania, - ocena w skali EDSS 0-5 punktów, - kobiety w wieku rozrodczym nie będące w ciąży i stosujący skuteczną metodę antykoncepcji w czasie trwania badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy innej choroby od stwardnienia rozsianego, - postępujące postaci stwardnienia

	typu IIA [^] , brak danych jakiego typu <i>superiority/non-inferiority</i> . Czas trwania badania: listopad 2003 – czerwiec 2005. Sponsor: Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Ocena w skali Jadad: 5/5. Ocena w skali Grade: wysoka.	Skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP (brak definicji).			[dodatkowe punkty końcowe badania]	rozsianego, - choroba serca, - wcześniej byli leczeni lub uczestniczyli w badaniach klinicznych z zastosowaniem leków w terapii stwardnienia rozsianego, - w wywiadzie ciężka depresja, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, próby lub myśli samobójcze, - ciężka lub ostra choroba wątroby, nerek lub zaburzenia funkcji szpiku kostnego lub monoklonalna gammaglobinopatia lub niekontrolowana padaczka, - nietolerancja, przeciwwskazania lub alergia na leki stosowane w trakcie badania, - niezdolność uczestniczenia w badaniu MRI, - niezdolność do wykonywania iniekcji samodzielnego lub z pomocą opiekuna.
--	--	---	--	--	------------------------------------	---

[^] podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. * wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 50. Charakterystyka populacji włączonej do randomizowanych badań klinicznych.

Cecha	Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]		
	Grupa badana – peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie N=512	Grupa badana - peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie N=500	Grupa kontrolna - placebo N=500
Wiek – średnia (SD), lata	36,9 (9,8)	36,4 (9,9)	36,3 (9,7)
Płeć – kobiety, n (%)	361 (71)	352 (70)	358 (72)
Rasa – biała, n (%)	416 (81)	409 (82)	412 (82)
Pochodzenie z obszaru geograficznego, n (%)	Indie	58 (11)	56 (11)
	Ameryka Północna	19 (4)	16 (3)
	Europa Zachodnia	41 (8)	39 (8)
	Europa Wschodnia	355 (69)	355 (71)
	Reszta świata	39 (8)	34 (7)

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego – średnia (SD), lata		6,9 (6,6)	6,5 (6,1)	6,3 (6,3)
Czas od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego – średnia (SD), lata		4,0 (5,1)	3,4 (4,4)	3,5 (4,6)
Rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat, n (%)		2,6 (0,99)	2,5 (0,77)	2,6 (1,00)
Rzuty choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)		1,6 (0,67)	1,5 (0,62)	1,6 (0,67)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		2,47 (1,26)	2,48 (1,24)	2,44 (1,18)
Ocena w skali EDSS, n (%)	< 4 punktów	423 (83)	413 (83)	432 (86)
	≥ 4 punkty	89 (17)	87 (17)	68 (14)
Brak zmian po wzmocnieniu gadolinem, n (%)		334 (65)	297 (59)	296 (59)
Liczna zmian po wzmocnieniu gadolinem, n (%)		1,2 (3,4)	1,8 (5,4)	1,6 (3,8)
Liczna zmian w obrazach T2-zależnych, n (%)		48,7 (36,8)	51,4 (36,0)	50,6 (35,7)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Octan glatirameru	27 (5)	28 (6)	24 (5)
	Interferon beta-1b	8 (2)	5 (1)	6 (1)
	Interferon beta-1a	4 (<1)	6 (1)	5 (1)
	Inne	56 (11)	58 (11)	58 (12)
Ocena jakości życia w skali MSIS-29 – średnia (SD), punkty	Ocena fizyczna	21,5 (19,90)	20,0 (19,03)	21,5 (19,30)
	Ocena psychiczna	27,7 (21,32)	26,7 (20,29)	27,8 (21,63)
Ocena jakości życia w skali SF-12 – średnia (SD), punkty	Ocena fizyczna	43,9 (9,96)	44,5 (10,32)	43,9 (10,27)
	Ocena psychiczna	47,8 (10,15)	47,2 (9,97)	47,0 (10,35)
Ocena jakości życia w skali EQ-5D – średnia (SD), punkty	Ocena kwestionariuszowa	0,7 (0,22)	0,8 (0,21)	0,7 (0,22)
	Ocena w skali VAS	72,8 (19,75)	74,7 (19,41)	73,0 (19,12)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha		Badanie o akronimie ATAIN [314]-[319] - kontynuacja badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] (poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniu towarzyszącym oceniającym automatyczny wstrzykiwacz)		
		Grupa badana – peginterferon 125 µg co 2 lub co 4 tygodnie		

		N=39		
Wiek – średnia (SD), lata		40,92 (9,77)		
Płeć – kobiety, n (%)		26 (67)		
Wskaźnik masy ciała (BMI) – średnia (SD), kg/m²		24,73 (4,66)		
Region pochodzenia, n (%)	Polska	24 (62)		
	Bułgaria	11 (28)		
	Stany Zjednoczone	4 (10)		
Rasa – biała, n (%)		39 (100)		
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		2,68 (1,40)		
Badanie o akronimie MRSCG [35]-[73]				
Cecha		Grupa badana – interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień N=158	Grupa kontrolna – placebo N=143	
Płeć, n (%)	Kobiety	118 (75)	103 (72)	
	Mężczyźni	40 (25)	40 (28)	
Rasa, n (%)	Biała	147 (93)	131 (92)	
	Czarna	11 (7)	9 (6)	
	Inna	0 (0)	3 (2)	
Wiek – średnia (SE, zakres), lata		36,7 (0,57; 18-55)	36,9 (0,64; 16-54)	
Czas trwania stwardnienia rozсіяnego – średnia (SE, zakres), lata		6,6 (0,46; 1,0-30,7)	6,4 (0,49; 1,0-31,0)	
Częstość zaostrzeń choroby – średnia (SE, zakres)		1,2 (0,05; 0,67-3,70)	1,2 (0,05; 0,67-3,20)	
Ocena w skali EDSS – średnia (SE, zakres), punkty		2,4 (0,06; 1,0-3,5)	2,3 (0,07; 1,0-3,5)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Badanie o akronimie PRISMS [74]-[108]				
Cecha		Grupa badana I – interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień N=189	Grupa badana II – interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień N=184	Grupa kontrolna - placebo N=187
Wiek – mediana (zakres międzykwartyłowy), lata		34,8 (29,3-39,8)	35,6 (28,4-41,0)	34,6 (28,8-40,4)
Płeć, n* (%)	Kobiety	62 (33)	63 (34)	47 (25)

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	Mężczyźni	127 (67)	121 (66)	140 (75)
Czas trwania stwardnienia rozsianego – mediana (zakres międzykwartylowy), lata		5,4 (3,0-11,2)	6,4 (2,9-10,3)	4,3 (2,4-8,4)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatnich 2 lata – średnia (SD)		3,0 (1,1)	3,0 (1,1)	3,0 (1,3)
Liczba nawrotów choroby, n* (%)	2	81 (43)	74 (40)	77 (41)
	3	55 (29)	63 (34)	67 (36)
	≥4	53 (28)	48 (26)	43 (23)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		2,5 (1,2)	2,5 (1,3)	2,4 (1,2)
Ocena w skali EDSS, n* (%)	≤1,5 punktu	57 (30)	57 (31)	62 (33)
	2,0-2,5 punktu	51 (27)	48 (26)	52 (28)
	3,0-3,5 punktu	45 (24)	48 (26)	45 (24)
	≥4,0 punktów	36 (19)	31 (17)	28 (15)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
		Badanie o akronimie BRAVO [109]-[120]		
Cecha		Grupa badana – likwinimod 0,6 mg/dobę N=434	Grupa kontrolna I - placebo N=450	Grupa kontrolna II – interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień N=447
Płeć, n (%)	Kobiety	282 (65,0)	321 (71,3)	307 (68,7)
Wiek – mediana (percentyl 25; 75), lata		36,7 (29,6; 44,0)	37,5 (30,3; 45,4)	38,5 (30,3; 45,9)
Czas do wystąpienia pierwszego objawu stwardnienia rozsianego – mediana (percentyl 25; 75), lata		4,9 (2,2; 9,3)	4,7 (2,0; 9,7)	5,3 (2,4; 10,3)
Czas od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego – mediana (percentyl 25; 75), lata		1,2 (0,3; 3,8)	1,2 (0,3; 4,0)	1,4 (0,3; 4,7)
Pacjenci z >1 rzutem choroby w ciągu ostatniego roku, n (%)		425 (97,9)	435 (96,7)	430 (96,2)
Liczba nawrotów choroby – mediana (percentyl 25; 75)	w ciągu ostatniego roku	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)
	w ciągu ostatnich 2 lat	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)

Ocena w skali EDSS – mediana (percentyl 25; 75), punkty	2,5 (1,5; 3,5)	2,5 (1,5; 3,5)	2,5 (1,5; 3,5)
Wcześniejsze leczenie modyfikujące stwardnienia rozsianego, n (%)	30 (6,9)	27 (6,0)	42 (9,4)
Pacjenci ze zmianami po wzmocnieniu gadolinem, n* (%)	172 (39,6)	150 (33,4)	170 (38,1)
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych – mediana (percentyl 25; 75), cm ³	6,3 (2,3; 13,5)	4,7 (1,7; 10,3)	5,7 (1,9; 11,7)
Znormalizowana objętość mózgu – średnia (SD), cm ³	1,582 (96)	1,586 (93)	1,586 (84)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem średniej objętości zmian w obrazach T2-zależnych i zmian po wzmocnieniu gadolinem (grupa badana/ grupa kontrolna II vs grupa kontrolna I).		
Cecha	Badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129]		
	Grupa badana – interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień N=339	Grupa kontrolna – interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień N=338	
Wiek – średnia (zakres), lata	38,3 (18; 55)	37,4 (18; 55)	
Płeć, n* (%)	Kobiety	254 (74,9)	252 (74,6)
Rasa, n* (%)	Biała	313 (92,3)	303 (89,6)
Czas trwania stwardnienia rozsianego – mediana (średnia), lata	4,0 (6,5)	4,1 (6,7)	
Czas od ostatniego nawrotu choroby – mediana (średnia), miesiące	4,4 (5,2)	3,9 (5,0)	
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatnich 2 lat – mediana (średnia), n	2,0 (2,6)	2,0 (2,6)	
Ocena w skali EDSS – mediana (średnia), punkty	2,0 (2,3)	2,0 (2,3)	
Liczba aktywnych zmian – mediana (średnia), n	1,0 (2,4)	1,0 (2,9)	
Liczba zmian w obrazach T2-zależnych – mediana (średnia), n	0 (1,2)	0 (1,1)	
Liczba zmian w obrazach T1-zależnych – mediana (średnia), n	0 (1,9)	0 (2,5)	
Pacjenci z aktywnymi zmianami, n* (%)	187 (55,1)	185 (54,8)	

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
cecha		Badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130]		
		Grupa I – interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień N=30	Grupa II - interferon beta-1a 30 µg 1tydzień N=30	Grupa III - interferon beta-1a 44 µg 3tydzień N=30
Wiek, w którym zdiagnozowano stwardnienie rozsiane – średnia (SD), lata		29,9 (1,4)	28,1 (1,2)	27,4 (1,2)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		1,9 (0,7)	1,9 (1,1)	2,1 (1,0)
Czas trwania stwardnienia rozsianego – średnia (SD), lata		3,7 (2,3)	2,9 (2,3)	3,0 (2,2)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatniego roku – średnia (SD), n		2,2 (0,7)	2,0 (0,8)	2,4 (1,0)
Płeć, n (%)	Kobiety	21 (30,9)	24 (35,3)	23 (33,8)
	Mężczyźni	9 (40,9)	6 (27,3)	7 (31,8)
Nawroty choroby w ciągu ostatniego roku, n (%)	2	20 (66,7)	25 (83,3)	18 (60,0)
	3	10 (33,3)	4 (13,3)	11 (36,7)
	≥4	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,3)
Ocena w skali EDSS, n (%)	≤1,5 punktu	11 (36,7) [^]	20 (66,7)	16 (53,3)
	2,0-2,5 punktu	15 (50,0)	4 (13,3)	6 (20,0)
	3,0-3,5 punktu	4 (13,3)	4 (13,3)	6 (20,0)
	≥4 punktów	0 (0)	2 (6,7)	2 (6,7)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem oceny w skali EDSS ([^] porównanie grupa I vs grupa II).		
Cecha		Badanie o akronimie REGARD [131]-[133]		
		Grupa badana – interferon beta-1a 44 µg 3tydzień N=386	Grupa kontrolna – interferon beta-1a 30 µg 1tydzień N=378	
Wiek – średnia (SD), lata		36,7 (9,8)	36,8 (9,5)	
Płeć, n (%)	Mężczyźni	119 (31)	106 (28)	
Rasa, n (%)	Biała	360 (93)	355 (94)	
	Czarna	16 (4)	16 (4)	

	Żółta	2 (<1)	1 (<1)
	Inna	8 (2)	6 (2)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD; mediana), punkty		2,35 (1,28; 2,00)	2,33 (1,31; 2,00)
Ocena w skali EDSS, n (%)	0 punktu	33 (9)	28 (7)
	1,0-1,5 punktu	96 (25)	104 (28)
	2,0-2,5 punktu	121 (31)	119 (32)
	3,0-3,5 punktu	72 (19)	62 (16)
	4,0-4,5 punktu	50 (13)	48 (13)
	≥5,0 punktów	14 (4)	17 (5)
Zmiany po wzmocnieniu gadolinem, n (%)		150 (39)	156 (41)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (SD), n		1,47 (4,95) N=377	1,65 (4,70) N=370
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (SD), mm³		254,81 (839,46) N=377	241,99 (910,79) N=370
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych – średnia (SD), mm³		7915,61 (10956,72) N=375	7560,38 (11409,96) N=369
Objętość zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych – średnia (SD), mm³		1353,72 (2826,19) N=377	1425,65 (3362,05) [mediana (zakres)] N=370
Znormalizowana objętość mózgu – średnia (SD), cm³		1481,71 (68,77) N=358	1480,41 (73,63) N=357
Czas od wystąpienia pierwszego rzutu choroby – średnia (SD), lata		5,93 (6,25)	6,55 (7,10)
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby – średnia (SD), miesiące		5,08 (3,02)	4,94 (2,99)
Nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)	1	153 (40)	110 (29)
	2	143 (37)	178 (47)
	3	68 (18)	69 (18)
	≥4	22 (6)	21 (6)
Stosowanie steroidów w ciągu ostatnich 6		154 (40)	180 (48)

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



miesiący, n (%)			
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem liczby pacjentów leczonych preparatami wpływającymi na układ odpornościowy (głównie kortykosterydami) i z 1 rzutem choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy.	
Badanie o akronimie CombiRx [134]-[148]			
Cecha		Grupa badana – interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień + octan glatirameru 20 mg/dobę N=499	Grupa kontrolna I - interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień + placebo N=250
		Grupa kontrolna II – octan glatirameru 20 mg/dobę + placebo N=259	
Płeć, n (%)	Kobiety	372 (74,6)	173 (69,2)
Rasa, n (%)	Biała	440 (88,2)	212 (84,8)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Inne niż hiszpańskie/latynoskie	446 (89,4)	225 (90,0)
Wiek – średnia (SD) [mediana (zakres)], lata		37,1 (9,4) [37 (18; 61)]	37,6 (10,2) [37,5 (18; 60)]
Czas trwania stwardnienia rozsianego – średnia (SD), lata		1,1 (3,1)	1,4 (4,0)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatnich 3 lat – średnia (SD), n		2,4 (0,8)	2,6 (1,2)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatniego roku – średnia (SD), n		1,7 (0,7)	1,7 (0,9)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		1,9 (1,2)	2,0 (1,2)
Złożony wskaźnik Z4 – średnia (SD)		-0,1 (2,7)	-0,1 (2,7)
Zmian po wzmocnieniu gadolinem, n (%)		189 (37,9)	104 (41,6)
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (SD) [mediana (zakres)], n		4,4 (4,9) [3 (1; 39)]	4,1 (5,5) [3 (1; 41)]
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (SD) [mediana (zakres)], ml		0,3 (0,4) [0,1 (0,003; 2,6)]	0,3 (0,5) [0,1 (0,003; 3,4)]
Całkowita objętość zmian – średnia (SD) [mediana (zakres)], ml		12,1 (13,5) [7,0 (0,1; 87,4)]	11,7 (12,2) [7,6 (0,4; 79,5)]
Objętość zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych – średnia (SD) [mediana (zakres)], ml		1,6 (2,1) [0,85 (0; 14,8)]	1,6 (2,0) [0,84 (0,01; 13,6)]
Objętość zmian hiperintensywnych w obrazach T2-		10,5 (11,8) [6,2 (0,1; 76,2)]	10,1 (10,7) [6,6 (0,4; 69,8)]
			11,0 (11,6) [6,7 (0,3; 60,9)]

zależnych – średnia (SD) [mediana (zakres)], ml					
Znormalizowana objętość płynu mózgowo-rdzeniowego - % (SD)		22,1 (2,2)	22,2 (2,2)	22,3 (2,4)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem wieku (grupa badana vs grupa kontrolna II).			
Cecha		Badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176]			
		Grupa badana I – interferon beta-1b 1,6 MIU co 2. dzień N=125	Grupa badana II – interferon beta-1b 8,0 MIU co 2. dzień N=124	Grupa kontrolna – placebo N=123	
Płeć, n (%*)	Kobiety	85	86	88	
	Mężczyźni	40	38	35	
Rasa, n (%*)	Biała	116	116	116	
	Inna	9	8	7	
Wiek – średnia (SE), lata		35,3 (0,7)	35,2 (0,6)	36,0 (0,6)	
Wiek w momencie zdiagnozowania stwardnienia rozsianego – średnia (SE), lata		30,6 (0,7)	30,5 (0,6)	32,1 (0,6)	
Czas trwania choroby – średnia (SE), lata		4,7 (0,4)	4,7 (0,4)	3,9 (0,3)	
Ocena w skali EDSS – średnia (SE), punkty		2,9 (0,1)	3,0 (0,1)	2,8 (0,1)	
Ocena w skali NRS – średnia (SE), punkty		80,8 (1,1)	80,6 (1,0)	81,1 (1,0)	
Liczba zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 2 lat – średnia (SE), n		3,3 (0,1)	3,4 (0,2)	3,6 (0,1)	
Czas od ostatniego zaostrzenia choroby do włączenia do badania – średnia (SE), dni		140,8 (10,2)	157,9 (10,8)	134,9 (10,3)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
Cecha		Badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253]			
		Grupa badana I – fumaran dimetylu 240 mg 2xdobę N=359	Grupa badana II – fumaran dimetylu 240 mg 3xdobę N=345	Grupa kontrolna I – placebo N=363	Grupa kontrolna II – octan glatirameru 20 mg/dobę N=350
Wiek – średnia (SD), lata		37,8 (9,4)	37,8 (9,4)	36,9 (9,2)	36,7 (9,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	245 (68)	250 (72)	251 (69)	247 (71)
Masa ciała – średnia (SD), kg		71,9 (17,9)	72,5 (17,8)	72,6 (16,9)	71,4 (19,1)

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Rasa, n (%)	Biała	304 (85)	292 (85)	305 (84)	290 (83)
	Żółta	28 (8)	26 (8)	28 (8)	25 (7)
	Czarna	2 (<1)	5 (1)	9 (2)	11 (3)
	Inna/ nieznana	25 (7)	22 (6)	21 (6)	24 (7)
Czas od diagnozy stwardnienia rozsianego – średnia (SD), lata		4,9 (5,1)	4,6 (5,2)	4,8 (5,0)	4,4 (4,7)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem terapii modyfikującej przebieg choroby, n (%)		101 (28)	100 (29)	111 (31)	103 (29)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy – średnia (SD), n		1,3 (0,6)	1,4 (0,7)	1,4 (0,8)	1,4 (0,6)
Ocena w skali EDSS, n (%)	0 punktu	15 (4)	15 (4)	13 (4)	18 (5)
	1,0 - 1,5 punktu	85 (24)	84 (24)	78 (21)	77 (22)
	2,0 - 2,5 punktu	94 (26)	94 (27)	111 (31)	96 (27)
	3,0 - 3,5 punktu	105 (29)	99 (29)	98 (27)	99 (28)
	4,0 - 4,5 punktu	47 (13)	42 (12)	50 (14)	46 (13)
	5 punktów	12 (3)	11 (3)	13 (4)	14 (4)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		2,6 (1,2)	2,5 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.			
Cecha		Badanie Copolymer 1 MS [254]-[269]			
		Grupa badana – octan glatirameru N=125		Grupa kontrolna – placebo N=126	
Wiek – średnia (SD), lata		34,6 (6,0)		34,3 (6,5)	
Płeć, n (%)	Kobiety	88 (70,4)		96 (76,2)	
	Mężczyźni	37 (29,6)		30 (23,8)	
Rasa, n (%)	Biała	118 (94,4)		118 (93,6)	
	Inna	7 (5,6)		8 (6,3)	
Nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat – średnia (SD), n		2,9 (1,3)		2,9 (1,1)	
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty		2,8 (1,2)		2,4 (1,3)	

Wskaźnik chodzenia – średnia (SD)	1,2 (1,0)	1,1 (0,9)
Czas trwania stwardnienia rozlanego – średnia (SD), lata	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
	Badanie European/ Canadian GA [270]-[278]	
Cecha	Grupa badana – octan glatirameru N=119	Grupa kontrolna – placebo N=120
Wiek – średnia (SD), lata	34,1 (7,4)	34,0 (7,5)
Czas trwania stwardnienia rozlanego – średnia (SD), lata	7,9 (5,5)	8,3 (5,5)
Nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat – średnia (SD), n	2,8 (1,8)	2,5 (1,4)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD), punkty	2,3 (1,1)	2,4 (1,2)
Wskaźnik chodzenia – średnia (SD)	1,1 (0,9)	1,2 (1,1)
Liczba powiększonych zmian – średnia (SD), n	4,2 (4,8)	4,4 (7,1)
Liczba nowych powiększonych zmian – średnia (SD), n	2,5 (3,5)	2,6 (4,1)
Objętość powiększonych zmian – średnia (SD), ml	0,6 (0,7)	0,7 (2,2)
Liczba nowych zmian w obrazach T2-zależnych – średnia (SD), n	1,0 (1,5)	1,2 (1,7)
Objętość zmian w obrazach T2-zależnych – średnia (SD), ml	20,0 (17,2)	20,5 (18,8)
Objętość hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych – średnia (SD), ml	3,4 (3,9)	4,0 (4,9)
KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
	Badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281]	
Cecha	Grupa badana – octan glatirameru N=25	Grupa kontrolna – placebo N=23
Wiek – średnia, lata	30,0	31,1
Czas trwania stwardnienia rozlanego – średnia,	4,9	6,4

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



lata						
Płeć, n (%*)	Kobiety	14 (56,0)		13 (56,5)		
	Mężczyźni	11 (44,0)		10 (43,5)		
Rasa, n (%*)	Biała	23 (92,0)		23 (100)		
	Czarna/ latynoska	2 (8,0)		0 (0)		
Ocena niesprawności ruchowej w skali Kurtzke'go, n (%)	0-2 punkty	13 (52,0)		10 (43,5)		
	3-4 punkty	5 (20,0)		7 (30,4)		
	5-6 punktów	7 (28,0)		6 (26,1)		
Ocena niesprawności ruchowej w skali Kurtzke'go – średnia, punkty		2,9		3,1		
Zaostrzenia choroby w ciągu ostatnich 2 lat – średnia, n		3,8		3,9		
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.				
		Badanie Calabrese i wsp. 2012 [282]-[286]				
Cecha		Grupa badana I – interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień N=46	Grupa badana II – interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień N=47	Grupa kontrolna I – octan glatirameru 20 mg/ dobę N=48	Pacjenci leczenia (ogółem) N=141	Pacjenci nieleczeni N=50
Płeć, n (%)	Kobiety	32 (69,5)	32 (68,0)	35 (72,9)	99 (70,2)	36 (72,0)
Wiek – średnia (SD; zakres), lata		35,9 (9,1; 18-55)	34,8 (9,6; 18-52)	38,9 (10,2; 21-50)	36,5 (9,9; 18-55)	39,6 (11,8; 18-55)
Czas trwania stwardnienia rozsianego – średnia (SD; zakres), lata		5,7 (4,9; 0-9)	5,3 (5,1; 0-8)	5,5 (6,1; 0-9)	5,6 (2,4; 0-9)	6,0 (4,8; 0-8)
Ocena w skali EDSS – średnia (SD; zakres), punkty		1,9 (1,0; 1,0-5,0)	1,9 (0,8; 1,0-5,0)	2,1 (1,1; 1,0-5,0)	2,0 (1,1; 1,0-5,0)	1,3 (0,9; 0-2,0)
Roczny wskaźnik rzutów choroby – średnia (SD; zakres), n		1,2 (0,6; 0-3)	1,2 (0,7; 0-4)	1,3 (0,7; 0-3)	1,2 (0,7; 0-4)	1,1 (0,8; 0-4)
Liczba korowych zmian zapalnych – średnia (SD; zakres), n		3,4 (4,0; 0-18)	3,5 (3,2; 0-15)	3,5 (3,6; 0-18)	3,5 (3,9; 0-18)	3,5 (3,8; 0-15)
Objętość zmian w istocie białej w obrazach T2-zależnych – średnia (SD; zakres), cm³		9,2 (9,0; 3,2-12,1)	8,1 (7,2; 1,2-16,3)	8,9 (10,1; 2,1-15,3)	8,7 (12,1; 1,2-6,3)	3,3 (6,2; 1,0-13,2)
Fracja istoty szarej – średnia (SD; zakres), %		37,2 (2,9; 29,4-39,4)	37,1 (3,0; 29,8-39,1)	37,4 (2,8; 30,0-39,7)	37,3 (2,9; 29,4-39,7)	37,0 (2,6; 29,6-39,7)

KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, z wyjątkiem wieku, oceny w skali EDSS i objętości zmian w istocie białej w obrazach T2-zależnych (grupa leczonych vs grupa nieleczonych).		
Cecha		Badanie o akronimie BECOME [287]-[296]		
		Grupa badana – interferon beta-1b N=36	Grupa kontrolna – octan glatirameru N=39	
Wiek – średnia (zakres), lata		36 (18; 49)	36 (22; 55)	
Płeć, n (%)	Kobiety	27 (75)	25 (64)	
Rasa, n (%)	Biała	15 (42)	24 (62)	
	Czarna	10 (28)	11 (28)	
	Latynoska	10 (28)	4 (10)	
	Indiańska/ azjatycka	1 (3)	0 (0)	
Podtyp stwardnienia rozsianego, n (%)	Postać rzutowo-remisyjna	31 (86)	30 (77)	
	Klinicznie izolowany zespół	5 (14)	9 (23)	
Czas trwania choroby – mediana (zakres), lata		0,9 (0,1; 24,0)	1,2 (0,2; 34,0)	
Roczny wskaźnik rzutów choroby – mediana (zakres)		1,8 (0; 7,5)	1,9 (0,13; 7,0)	
Ocena w skali EDSS – mediana (zakres), punkty		2,0 (0; 5)	2,0 (0; 5,5)	
Wzmocnienie w badaniu MRI, n (%)		26 (72)	27 (69)	
Liczba aktywnych zmian – średnia (mediana), n		4,7 (1,75)	3,1 (1,0)	
Ocena w skali MSFC – mediana (zakres), punkty		0,13 (-1,5; 1,0)	0,13 (-2,7; 1,16)	
KOMENTARZ		Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		
Cecha		Badanie o akronimie BEYOND [297]-[313]		
		Grupa badana I – interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień N=897	Grupa badana II – interferon beta-1b 500 µg co 2. dzień N=899	Grupa kontrolna – octan glatirameru N=448
Płeć, n (%)	Kobiety	627 (70)	629 (70)	306 (68)
Rasa, n (%)	Biała	830 (93)	809 (90)	406 (91)

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wiek – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), lata		35,8 (35; 28-43)	35,9 (36; 28-43)	35,2 (35; 27-43)
Czas trwania stwardnienia rozsianego – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), lata		5,3 (3; 1-7)	5,4 (3; 1-8)	5,1 (3; 1-7)
Liczba nawrotów choroby w ciągu ostatniego roku – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), n		1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)	1,6 (1; 1-2)
Liczba nawrotów choroby – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), n		3,5 (3; 2-4)	3,5 (3; 2-4)	3,7 (3; 2-4)
≥2 nawroty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, n (%)		620 (69)	641 (71)	329 (73)
Ocena w skali EDSS – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), punkty		2,35 (2; 1,5-3,0)	2,33 (2; 1,5-3,0)	2,28 (2; 1,5-3,0)
Diagnoza stwardnienia rozsianego, n (%)	≥2 nawroty choroby i ≥2 zmiany kliniczne	763 (85)	790 (88)	397 (89)
	≥2 nawroty choroby i 1 zmiana kliniczna i rozprzestrzenianie się choroby w przestrzeni lub ≥2 zmiany w obrazach T2-zależnych i pozytywny wynik badań płynu mózgowordzeniowego	62 (7)	57 (6)	34 (8)
	1 nawrót choroby i ≥2 zmiany kliniczne i rozprzestrzenianie się choroby w czasie	45 (5)	28 (3)	10 (2)
	1 nawrót choroby i 1 zmiana kliniczna i rozprzestrzenianie się choroby w czasie i przestrzeni lub ≥2 zmiany w obrazach T2-zależnych i pozytywny wynik badań płynu mózgowordzeniowego	24 (3)	24 (3)	7 (2)
Wyniki badania MRI	objętość zmian w obrazach T2-zależnych – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), cm³	9,3 (5,7; 2,2-12,0)	8,6 (6,0; 2,3-11,7)	9,2 (5,9; 2,2-13,1)
	≥14 zmian w obrazach T2-	758 (85)	767 (85)	377 (84)

	zależnych, n (%)			
	objętość zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), cm³	1,9 (0,6; 0,2-1,8)	1,6 (0,6; 0,2-1,7)	1,7 (0,6; 0,1-2,0)
	zmiany po wzmocnieniu gadolinem – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), n	2,3 (0; 0-2)	2,3 (0; 0-2)	1,8 (0; 0-2)
	≥1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem, n (%)	413 (46)	405 (45)	202 (45)
	objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), cm³	0,3 (0; 0-0,2)	0,3 (0; 0-0,2)	0,02 (0; 0-0,2)
	znormalizowana objętość mózgu – średnia (mediana, przedział międzykwartyłowy), cm³	1489 (1491; 1423-1565)	1490 (1489; 1420-1566)	1496 (1498; 1415-1572)
	KOMENTARZ	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych.		

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

14.5. ANALIZA MOŻLIWOŚCI PRZEPROWADZENIA META-ANALIZY/ PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO/ META-ANALIZY SIECIOWEJ

Tabela 51. Podsumowanie możliwości przeprowadzenia MTC randomizowanych badań klinicznych.

Referencja	Schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Punkty końcowe	Główne kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Peginterferon beta-1a vs placebo				
Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]	Grupa badana I: peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie (podskórnie) N=512. Grupa badana II: peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie (podskórnie) N=500. Grupa kontrolna: placebo N=500.	48 tygodni I faza, 48 tygodni faza II (pacjenci z grupy kontrolnej zrandomizowani do jednej z grup badanych).	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby w 48. tygodniu badania [główny punkt końcowy badania] - liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (względem wartości wstępnych w badaniu MRI), <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z rzutem choroby, - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, - oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI: liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem, nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, nowe aktywne zmiany (suma nowych lub nowo-powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po wzmocnieniu lub bez wzmocnienia gadolinem), objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, po wzmocnieniu gadolinem, hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, - atrofia mózgu i wskaźnik transferu magnetyzacji w 48. tygodniu badania, <ul style="list-style-type: none"> - jakość życia w 48. tygodniu badania, - nawroty choroby wymagające dożylnego leczenia steroidami lub hospitalizacji w 48. tygodniu badania, <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa, - oceny powyższych punktów końcowych w 2. roku badania. 	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-65 lat. Ocena w skali niesprawności ruchowej EDSS≤5 punktów. ≥2 klinicznie udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat i ≥1 rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p>
Interferon beta-1a vs placebo				
Badanie o akronimie MSCRG [35]-[73]	Grupa badana: interferon beta-1a 30 µg (6,0 MU) 1xtydzień (domięśniowo) N=158. Grupa kontrolna: placebo N=143.	104 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia trwałej (≥6 miesięcy) progresji niesprawności ruchowej o ≥1 punkt w skali EDSS [główny punkt końcowy badania] - zaostrenia choroby, - ocena radiologiczna, - ocena sprawności kończyn, 	<p>Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat. Czas trwania klinicznie jawnej choroby ≥1 rok. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - ocena neuropsychologiczna, - ocena stanu emocjonalnego, - ocena sprawności w codziennym funkcjonowaniu, - jakość życia, - profil bezpieczeństwa. 	1,0-3,5 punktów. ≥2 udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat.
Badanie o akronimie PRISMS [74]-[108]	Grupa badana I: interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień (podskórnie) N=189. Grupa badana II: interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień (podskórnie) N=184. Grupa kontrolna: placebo N=187.	2 lata.	<ul style="list-style-type: none"> - liczba nawrotów choroby w trakcie trwania badania [główny punkt końcowy badania] - czas do wystąpienia 1. i 2. nawrotu choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS (wzrost o ≥1 punkt, utrzymująca się przez ≥3 miesiące), - wskaźnik sprawności chodzenia, - wskaźnik sprawności ruchowej kończyn górnych, - konieczność zastosowania terapii steroidami lub hospitalizacji, - ocena aktywności choroby, - ocena obciążenia chorobą, - profil bezpieczeństwa. 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: ≥18 lat. Ocena w skali niesprawności ruchowej EDSS≤5 punktów. ≥2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat.
Badanie o akronimie BRAVO [109]-[120]	Grupa badana (nieuwzględniona w analizie): lakwinimod 0,6 mg/dobę (doustnie) N=434. Grupa kontrolna I: placebo (doustnie) N=450. Grupa kontrolna II: interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień (domięśniowo) N=447.	24 miesiące.	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [główny punkt końcowy badania] - % zmiana w objętości mózgu po znormalizowaniu względem wartości początkowych, - ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS, - ryzyko wystąpienia potwierdzonej trwałej niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS utrzymującej się przez 6 miesięcy, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa. 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat. Ocena w skali niesprawności ruchowej EDSS 0-5,5 punktów. ≥1 rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, 2 rzuty w ciągu ostatnich 24 miesięcy lub 1 rzut w ciągu ostatnich 12-24 miesięcy wraz z 1 zmianą po wzmocnieniu gadolinem w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
Interferon beta-1b vs placebo				
Badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176]	Grupa badana I (nieuwzględniona w analizie): interferon beta-1b 1,6 MIU co 2. dzień (podskórnie) N=125. Grupa badana II: interferon beta-1b 8 MIU (250 µg) co 2. dzień (podskórnie) N=124. Grupa kontrolna: placebo N=123.	2 lata (możliwość kontynuacji przez kolejne 3 lata).	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby [główne punkty końcowe badania] - czas do wystąpienia nawrotu choroby, - czas trwania nawrotu choroby, - nasilenie nawrotu choroby, - ocena w skali EDSS, - obciążenie chorobą, 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-50 lat. Klinicznie zdiagnozowane stwardnienie rozsiane od ≥1 roku. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS≤5,5 punktów. ≥2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



			- ocena aktywności choroby (ocena radiologiczna), - profil bezpieczeństwa.	Pacjenci klinicznie stabilni w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, niestosujący SCTH lub prednizonu w tym okresie
Octan glatirameru vs placebo				
Badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253]	Grupa badana I (nieuwzględniona w analizie): fumaran dimetylu 240 mg 2xdobę (doustnie) N=362. Grupa badana II (nieuwzględniona w analizie): fumaran dimetylu 240 mg 3xdobę (doustnie) N=345. Grupa kontrolna I: placebo (doustnie) N=363. Grupa kontrolna II: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie) N=360.	96 tygodni.	- roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - ocena radiologiczna, - odsetek pacjentów z nawrotem choroby, - czas do wystąpienia progresji niesprawności ruchowej ocenianej w skali EDSS utrzymującej się ≥ 12 tygodni, - profil bezpieczeństwa.	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤ 5 punktów. ≥ 1 klinicznie udokumentowany rzut choroby w ciągu 12 miesięcy lub ≥ 1 zmiana po wzmocnieniu gadolinem w ciągu ostatnich 6 tygodni przed randomizacją.
Badanie o akronimie Copolymer 1 Multiple Sclerosis [254]-[269]	Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie) N=125. Grupa kontrolna: placebo N=126.	2 lata (możliwość kontynuacji przez kolejne 11 miesięcy)	- liczba nawrotów choroby <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - czas do wystąpienia nawrotu choroby, - odsetek pacjentów z progresją choroby ocenianą w skali EDSS utrzymującą się ≥ 3 miesiące, - ocena w skali EDSS, - wskaźnik chodzenia, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa.	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-45 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤ 5 punktów. ≥ 2 udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, początek ostatniego rzutu ≥ 1 rok przed randomizacją. ≥ 30 dni przed włączeniem do badania pacjenci stabilni neurologicznie i niestosujący kortykosteroidów.
Badanie o akronimie European/Canadian glatiramer acetate [270]-[278]	Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie) N=119. Grupa kontrolna: placebo N=120.	9 miesięcy.	- ocena radiologiczna <u>[główny punkt końcowy badania]</u> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - liczba nawrotów choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - odsetek pacjentów leczonych steroidami, - odsetek pacjentów hospitalizowanych, - profil bezpieczeństwa.	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-50 lat. Klinicznie jawna choroba od ≥ 1 roku. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤ 5 punktów. ≥ 1 udokumentowany rzut choroby w ciągu ostatnich 2 lat i ≥ 1 powiększająca się zmiana w badaniu MRI.

				Brak rzutów choroby i nie stosowanie steroidów przez ≥ 30 dni.
Bornstein 1987 [279]-[281]	Grupa badana: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnio) N=25. Grupa kontrolna: placebo N=25.	2 lata.	<ul style="list-style-type: none"> - proporcja pacjentów bez zaostrzeń choroby [główny punkt końcowy badania] - częstość zaostrzeń choroby, - zmiana w ocenie niesprawności ruchowej, - czas do wystąpienia progresji choroby, - profil bezpieczeństwa. 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 20-35 lat. Ocena w skali zaburzeń neurologicznych KDSS ≤ 6 punktów. ≥ 2 klinicznie udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania.
Interferon beta-1a vs octan glatirameru				
Calabrese 2011 [282]-[286]	Grupa badana I: interferon beta-1a 44 μ g 3xtydzień (podskórnio) N=46. Grupa badana II: interferon beta-1a 30 μ g 1xtydzień (domięśniowo) N=47. Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnio) N=48.	24 miesiące.	<ul style="list-style-type: none"> - ocena radiologiczna [punkt końcowy badania] 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤ 5 punktów.
Badanie o akronimie CombiRX [134]-[148]	Grupa badana (nieuwzględniona w analizie): octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnio) + interferon beta-1a 30 μ g 1xtydzień (domięśniowo) N=499. Grupa kontrolna I: interferon beta-1a 30 μ g 1xtydzień (domięśniowo) + placebo N=250. Grupa kontrolna II: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnio) + placebo N=259.	3 lata.	<ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [główny punkt końcowy badania] - potwierdzona progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS utrzymująca się 6 miesięcy, - ocena jakości życia w skali MSCF, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa. 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-60 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS 0-5,5 punktów. ≥ 2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat.
Badanie o akronimie REGARD [131]-[133]	Grupa badana: interferon beta-1a 44 μ g 3xtydzień (podskórnio) N=386. Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnio) N=378.	96 tygodni.	<ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia nawrotu choroby [główny punkt końcowy badania] - ocena radiologiczna, - ocena w skali EDSS, - profil bezpieczeństwa. 	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-60 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS 0-5,5 punktów. ≥ 1 rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



				Pacjenci klinicznie stabilni w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją.
Interferon beta-1b vs octan glatirameru				
Badanie o akronimie BECOME [287]-[296]	Grupa badana: interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień (podskórnie) N=36. Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie) N=39.	2 lata.	- ocena radiologiczna [główny punkt końcowy badania] - liczba nowych zmian, - liczba zaostrzeń choroby.	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego lub klinicznie izolowany zespół (14/75, 18,7%). Wiek: 18-55 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS 0-5,5 punktów. ≥1 klinicznie udokumentowany rzut i/lub w badaniu MRI zmiana w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania.
Badanie o akronimie BEYOND [297]-[313]	Grupa badana I: interferon beta-1b 250 µg co drugi dzień (podskórnie) N=897. Grupa badana II (nieuwzględniona w analizie): interferon beta-1b 500 µg co drugi dzień (podskórnie) N=899. Grupa kontrolna: octan glatirameru 20 mg/dobę (podskórnie) N=448.	2 lata.	- ryzyko nawrotu choroby [główny punkt końcowy badania] - czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby, - proporcja pacjentów bez nawrotów choroby, - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), - progresja niesprawności ruchowej oceniana w skali EDSS, utrzymująca się 3 miesiące, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa.	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤5 punktów. ≥1 klinicznie udokumentowany rzut choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.
Interferon beta-1b vs interferon beta-1a				
Etamadifar 2006 [130]	Grupa I: interferon beta-1b (Betaferon®) 250 µg (8 MIU podskórnie) co 2. dzień N=30. Grupa II: interferon beta-1a (Avonex®) 30 µg 1xtydzień (domięśniowo) N=30. Grupa III: interferon beta-1a (Rebif®) 44 µg 3xtydzień (podskórnie) N=30.	24 miesiące.	- liczba nawrotów choroby, - odsetek pacjentów bez nawrotów choroby, - ocena w skali EDSS, [punkty końcowe badania]	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 15-50 lat. Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS ≤5 punktów. ≥2 udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania.
Interferon beta-1a vs interferon beta-1a				
Badanie o akronimie EVIDENCE	Grupa badana: interferon beta-1a (Rebif®) 44 µg 3xtydzień (podskórnie) N=339.	64 tygodni (mediana)	- odsetek pacjentów bez nawrotów choroby w okresie 24 tygodni leczenia [główny punkt końcowy badania]	Chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Wiek: 18-55 lat.

14.5. Możliwość przeprowadzenia meta-analizy/ porównania pośredniego/ meta-analizy sieciowej

[121]-[129]	Grupa kontrolna: interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień (domięśniowo) N=338.		<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik nawrotów choroby, - nasilenie nawrotów choroby, - stosowanie steroidów w leczeniu nawrotów choroby, - czas do wystąpienia pierwszego nawrotu choroby, - ocena niesprawności ruchowej w skali EDSS, - ocena radiologiczna, - profil bezpieczeństwa. 	Ocena w skali niewydolności ruchowej EDSS 0-5,5 punktów. ≥2 rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat.
KOMENTARZ				
Ze względu na podobieństwa w populacji pacjentów uwzględnionych w badaniach, stosowanych interwencji oraz analizowanych punktów końcowych możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy sieciowej.				

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) odnaleziono 2 badania nieopublikowane [320], [321], dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym. Badania te, wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Plegridy® stosowanego w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 52. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[320]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01939002 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-Label, Two-Arm Randomized Study to Characterize Flu-Like Symptoms in Relapsing Multiple Sclerosis Patients Transitioning From Current Interferon Beta Therapies to BIIB017.	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, w układzie równoległym, otwarte. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i	Rekrutacja w toku.	Pacjenci ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a, niesprawność ruchowa oceniana w skali EDSS 0-5 punktów, w wieku 18-65 lat.	200	<u>Grupa badana:</u> peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie (podskórnie) <u>Grupa kontrolna:</u> peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie (podskórnie) + naproksen 500 mg 2xdobę	Październik 2013 - sierpień 2015

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



	<u>Sponsor badania:</u> Biogen Idec.	profil bezpieczeństwa.				<u>Czas trwania terapii:</u> 52 tygodnie.	
[321]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01337427 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Optical Coherence Tomography (OCT) in a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis. <u>Sponsor badania:</u> John Hopkins University.	Badanie interwencyjne, randomizowane, fazy III, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane. Badanie oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.	Nieznany.	Pacjenci ze zdiagnozowaną postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, w wieku 18-55 lat, uczestniczący w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31].	120	<u>Grupa badana:</u> peginterferon beta-1a 125 µg co 2 tygodnie (podskórnie) <u>Grupa badana:</u> peginterferon beta-1a 125 µg co 4 tygodnie (podskórnie) <u>Grupa kontrolna:</u> placebo przez 48 tygodni, potem peginterferon beta-1a 125 µg co 2 lub 4 tygodnie (podskórnie) <u>Czas trwania terapii:</u> 2 lata.	Sierpień 2010 – sierpień 2013

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 1 badanie kliniczne o niższej wiarygodności o akronimie ATTAIN [314]-[319], które stanowi kontynuację randomizowanego badania o akronimie ADVANCE [1]-[31] dotyczącego oceny efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wpływające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Tabela 53. Analiza wyników i wniosków z badania o niższej wiarygodności.

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
------------	---

Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
<p>Badanie o akronimie ATTAIN [314]-[319]</p>	<p>Do badania włączono 1500 pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, którzy ukończyli 96-tygodniowy udział w badaniu o akronimie ADVANCE [1]-[31]. <u>Poniżej przedstawiono wyniki badania towarzyszącego badaniu o akronimie ATTAIN</u>, które miało na celu ocenę bezpieczeństwa oraz wygody stosowania automatycznego wstrzykiwacza. W badaniu uczestniczyło 39 pacjentów, okres obserwacji wyniósł 8 tygodni. Pacjenci stosowali co 2 tygodnie peginterferon beta-1a w dawce 125 µg lub placebo, pierwsze 2 wstrzyknięcia były z zastosowaniem ampułko-strzykawk, a 2 kolejne z zastosowaniem automatycznego wstrzykiwacza.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Wygodę stosowania automatycznego wstrzykiwacza oceniono jako (N=39): stosowanie bardzo łatwe (n=22) lub łatwe (n=14) - 92,3% pacjentów, trzymanie bardzo łatwe (22) lub łatwe (13) – 89,7% pacjentów, wykonanie iniekcji bardzo łatwe (n=16) lub łatwe (n=18) – 87,2% pacjentów, przygotowanie automatycznego wstrzykiwacza bardzo łatwe (n=22) lub łatwe (n=16) – 94,9% pacjentów.</p> <p>Większość chorych uznała automatyczny wstrzykiwacz za bardzo wygodny lub wygodny w użyciu, żaden pacjent nie uznał automatycznego wstrzykiwacza za niewygodnego w użyciu. Zadowolenie pacjentów ze stosowania automatycznego wstrzykiwacza oceniono jako bardzo duże lub duże u 89,8% chorych. Zdecydowana większość pacjentów 87,2% chciałaby go stosować.</p> <p>Materiały pomocnicze zostały uznane za łatwe i zrozumiałe w wykorzystaniu przez 95% pacjentów (bardzo łatwe 57,9%, dość łatwe 36,8%) i za dostatecznie szczegółowe (bardzo szczegółowe 47,4%, dość szczegółowe 47,4%). Organizacja i przedstawienie materiałów pomocniczych uznano za zadawalające przez 90% pacjentów (bardzo zadawalające 57,9%, dość zadawalające 31,6%). Ponadto, 92% pacjentów uznało materiały pomocnicze za skuteczne w szkoleniu z użycia automatycznego wstrzykiwacza (bardzo skuteczne 63,2%, dość skuteczne 28,9%).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Częstość występowania działań niepożądanych przy zastosowaniu ampułko-strzykawki w porównaniu do automatycznego wstrzykiwacza, n (%), N=39:</p> <p style="padding-left: 40px;">działania niepożądane (ogółem): 27 (69) vs 23 (59), RR=1,17 [95% CI: 0,84; 1,67], p>0,05, łagodne: 10 (26) vs 8 (21), RR=1,25 [95% CI: 0,56; 2,80], p>0,05, umiarkowane: 15 (38) vs 14 (36), RR=1,07 [95% CI: 0,60; 19,1], p>0,05, ciężkie: 2 (5) vs 1 (3), RR=2,00 [95% CI: 0,27; 14,95], p>0,05, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 24 (62) vs 22 (56), RR=1,09 [95% CI: 0,75; 1,60], p>0,05, działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu: 0 (0) vs 0 (0), ciężkie działania niepożądane (ogółem): 2 (5) vs 1 (3), RR=2,00 [95% CI: 0,27; 14,95], p>0,05, gorączka: 13 (33) vs 13 (33), RR=1,00 [95% CI: 0,54; 1,87], p>0,05, zaczerwienienie w miejscu iniekcji: 11 (28) vs 9 (23), RR=1,22 [95% CI: 0,58; 2,60], p>0,05, ból głowy: 5 (13) vs 7 (18), RR=0,71 [95% CI: 0,26; 1,96], p>0,05, choroba grypopodobna: 7 (18) vs 6 (15), RR=1,17 [95% CI: 0,45; 3,06], p>0,05, ból w miejscu iniekcji: 9 (23) vs 6 (15), RR=1,50 [95% CI: 0,61; 3,74], p>0,05, ból mięśni: 7 (18) vs 6 (15), RR=1,17 [95% CI: 0,45; 3,06], p>0,05, ból stawów: 4 (10) vs 5 (13), RR=0,80 [95% CI: 0,25; 2,57], p>0,05, dreszcze: 6 (15) vs 5 (13), RR=1,20 [95% CI: 0,42; 3,46], p>0,05,</p> <p>Większość działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana w nasileniu. Ocena nasilenia bólu wyniosła poniżej 1,0 punktu (na 10 możliwych punktów) w okresie 60 minut po wstrzyknięciu. Porównywalna liczba pacjentów doświadczyła bólu w miejscu wstrzyknięcia po zastosowaniu ampułko-strzykawk lub automatycznego wstrzykiwacza: 21 (54%) vs 23 (59%) po 1. wstrzyknięciu, 19 (49%) vs 19 (49%) po 2. wstrzyknięciu.</p> <p>Po zastosowaniu automatycznego wstrzykiwacza w ciągu godziny od iniekcji nie wystąpiło zaczerwienienie, obrzęk, tkliwość lub miejscowy wzrost temperatury, w przypadku zastosowania ampułko-strzykawki odnotowano tylko 1 przypadek zaczerwienienia.</p>

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)
WNIOSKI	Wyniki badania wskazują na dobry profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję stosowania peginterferonu beta-1a przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym zarówno w postaci ampułko-strzykawki, jak i automatycznego wstrzykiwacza. Ponadto, pacjenci uznali stosowanie automatycznego wstrzykiwacza za łatwe i wygodne, podobnie materiały pomocnicze pacjenci uznali za przydatne w szkoleniu w wykonywaniu iniekcji.

14.8. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 opracowania (badania) wtórne, dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Odnaleziono:

- 2 raporty HTA [326], [327],
- 1 przegląd systematyczny [328].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 54. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych.

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Raport HTA				
[326] NIHR HSC 2012	<u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z postacią remisyjną	<u>Przeszukano bazy:</u> brak danych. <u>Kryteria włączenia:</u> ocena efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego:</u> badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31] i jego kontynuacja badanie o akronimie ATTAIN [314]-[319].	Raport jest wstępnym opracowaniem dotyczącym oceny efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego ze względu brak wyników badania klinicznego, które wciąż było w toku.	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne zawarte w raporcie HTA [326].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	stwardnienia rozsianego. <u>Interwencja</u> : peginterferon beta-1a.			
[327] EMA 2014	<u>Cel opracowania</u> : ocena efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a. <u>Analizowana populacja</u> : pacjenci ze stwardnieniem rozsianym. <u>Interwencja</u> : peginterferon beta-1a.	<u>Przeszukano bazy</u> : brak danych. <u>Kryteria włączenia</u> : ocena efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leku u ochotników. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego</u> : badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31] i jego kontynuacja badanie o akronimie ATTAIN [314]-[319].	Raport jest opracowaniem dotyczącym oceny efektywności klinicznej peginterferonu beta-1a w leczeniu pacjentów z postacią remisyjną stwardnienia rozsianego oraz oceny właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leku u zdrowych ochotników. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują na skuteczność kliniczną peginterferonu beta-1a w dawce 125 µg podawanego co 2 lub co 4 tygodnie. Stosowanie preparatu co 2 tygodnie okazało się skuteczniejsze od podawania go co 4 tygodnie. Ponadto, peginterferon beta-1a był dobrze tolerowany przez pacjentów i bezpieczny, do najczęściej występujących działań niepożądanych należą miejscowe działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku (zaczerwienienie, ból lub świąd w miejscu wstrzyknięcia) oraz objawy grypopodobne. W oparciu o wyniki CHMP uznał, że korzyści ze stosowania peginterferonu beta-1a przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.	W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne zawarte w raporcie HTA [327].
Przegląd systematyczny				
[328] Becker 2012 (doniesienie konferencyjne)	<u>Cel opracowania</u> : ocena wpływu pegylacji leków na jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. <u>Analizowana populacja</u> : pacjenci ze stwardnieniem rozsianym. <u>Interwencje</u> : leki poddane	<u>Przeszukano bazy</u> : PubMed/Medline w okresie od 1985 do 2010 roku. <u>Kryteria włączenia</u> : badania prospektywne i retrospektywne dotyczące oceny tolerancji, wpływu na jakość życia, stosowania się do zaleceń lekarskich, wygodę i preferencje pacjentów stosujących leki poddane pegylacji w porównaniu do ich odpowiedników niepoddanych pegylacji w populacji pacjentów ze	W wyniku przeszukania baz danych zidentyfikowano 59 publikacji i 12 doniesień konferencyjnych dotyczących 11 leków poddanych pegylacji, 6 z nich miało swoje odpowiedniki niepoddane pegylacji. Leki poddane pegylacji były stosowane rzadziej niż ich odpowiedniki niepoddane pegylacji, mimo to były równie lub bardziej skuteczne i wygodniejsze w stosowaniu oraz były równie dobrze lub lepiej	W analizie klinicznej nie uwzględniono badań klinicznych zawartych w przeglądzie systematycznym [328], ponieważ brak danych bibliograficznych nie pozwolił na ich

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
	<p>pegylacji.</p>	<p>stwardnieniem rozsianym. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego: brak danych bibliograficznych.</u></p>	<p>tolerowane. W zakresie jakości życia, leki poddane pegylacji miały lepszy wpływ na poszczególne domeny jakości życia, jak i na wynik końcowy, w porównaniu do swoich odpowiedników niepoddanych pegylacji. Ponadto, pacjenci przyjmujący leki poddane pegylacji lepiej stosowali się do zaleceń lekarskich i byli bardziej zadowoleni z ich stosowania w porównaniu do ich odpowiedników niepoddanych pegylacji.</p> <p>Podsumowując, leki poddane pegylacji były co najmniej równie skuteczne i dobrze tolerowane co ich odpowiedniki niepoddane pegylacji, ponadto były wygodniejsze w stosowaniu, a przez to preferowane przez pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którzy lepiej stosowali się do zaleceń lekarskich i lepiej oceniali wpływ leczenia na jakość życia.</p>	<p>identyfikację.</p>

14.9. DIAGRAMY PRZEDSTAWIAJĄCE PORÓWNANIA PRZEPROWADZONE W RAMACH META-ANALIZY SIECIOWEJ

Diagram 1. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [32].

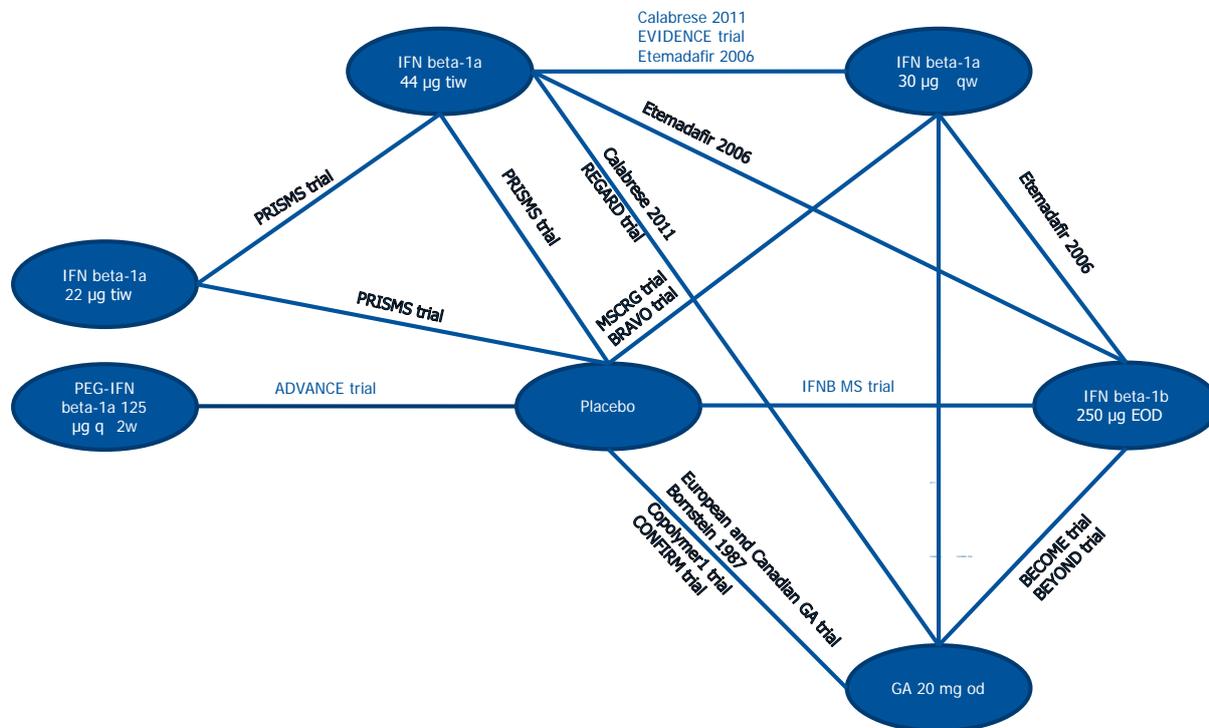
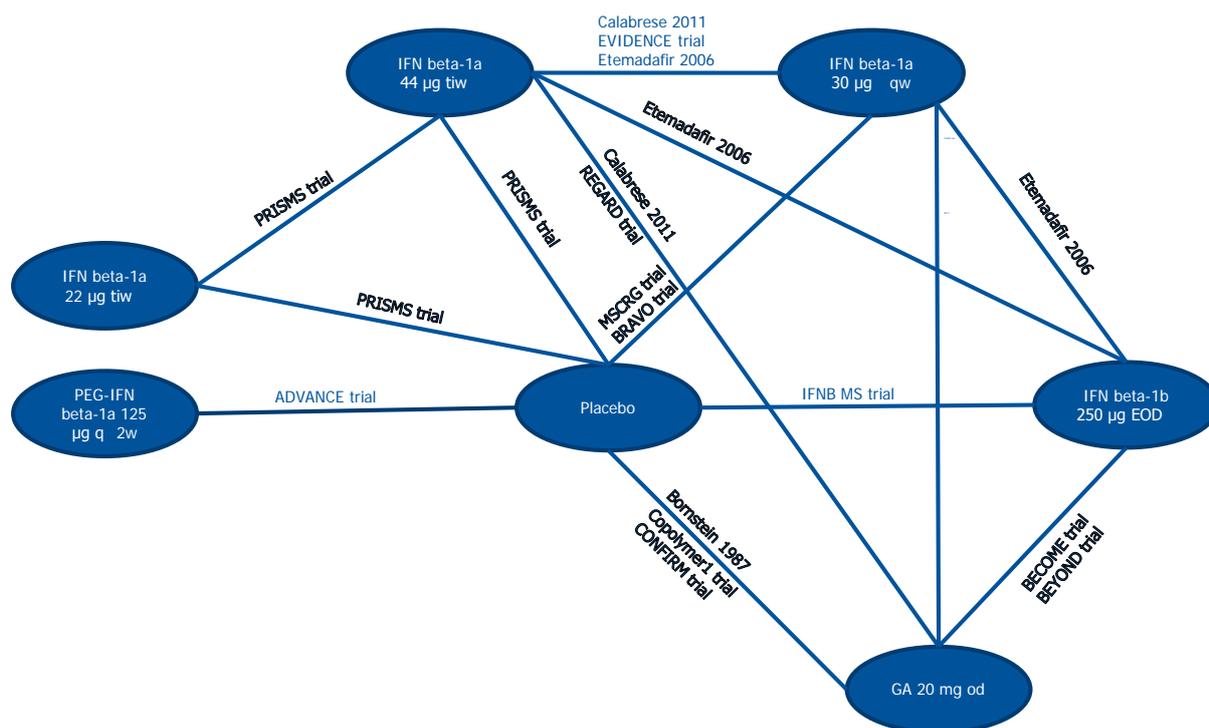


Diagram 2. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badań [32].



Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram 3. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badań [32].

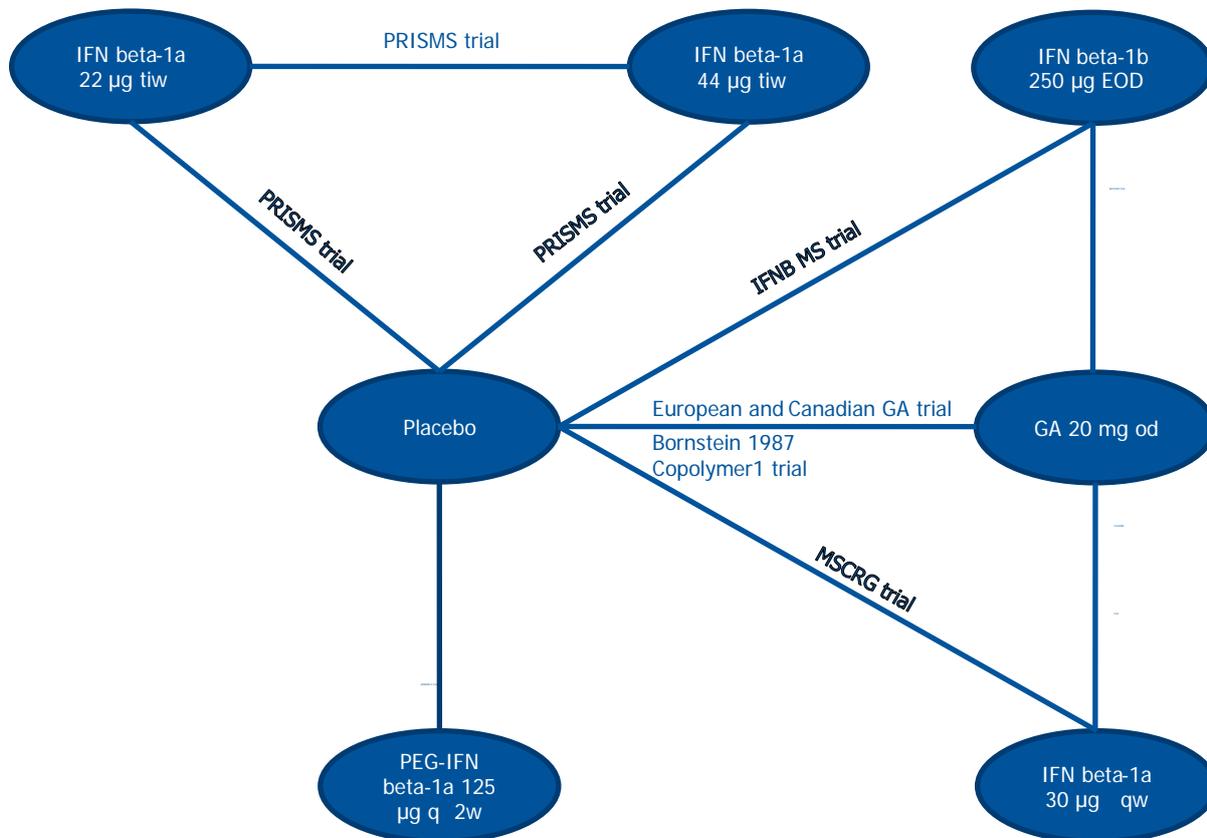


Diagram 4. Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – analiza wrażliwości z uwzględnieniem wielkości próby [32].

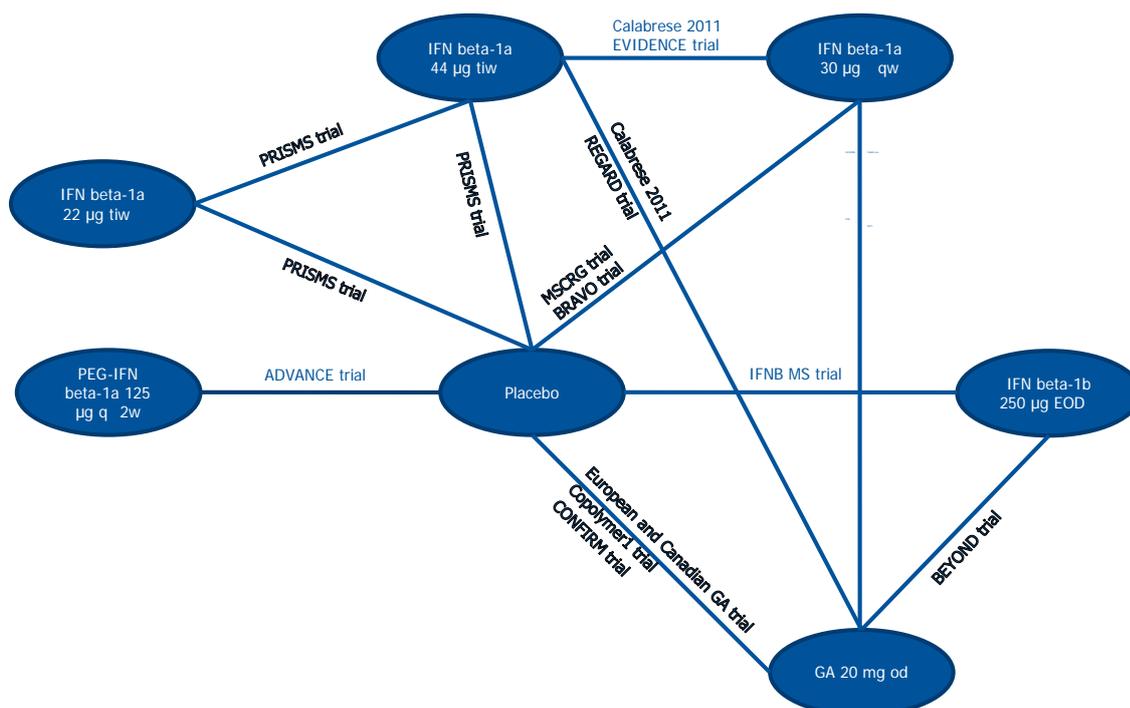


Diagram 5. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące [32].

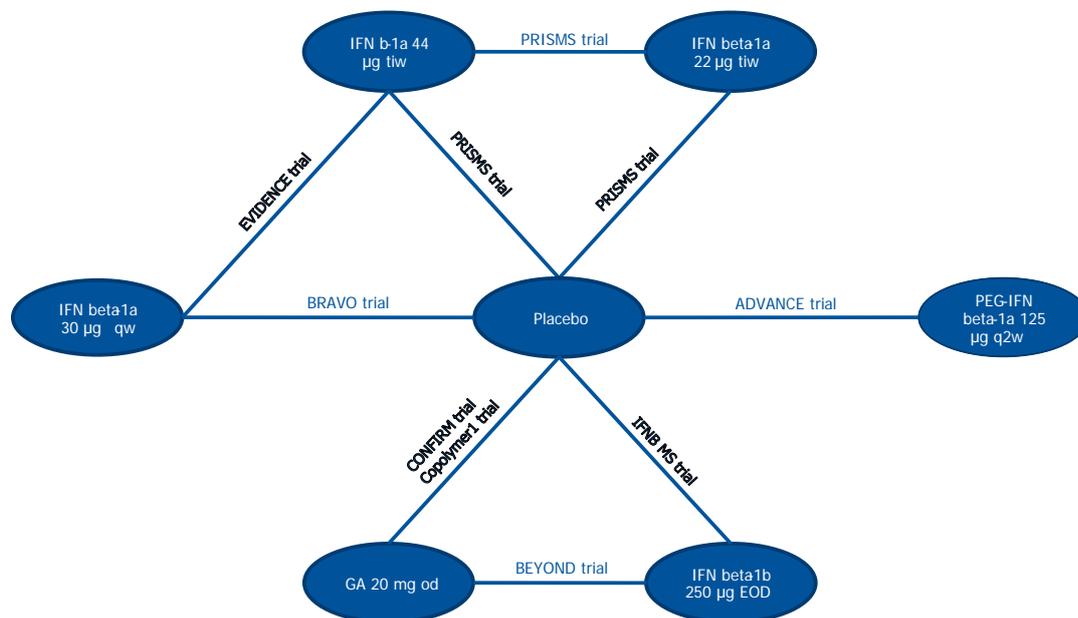
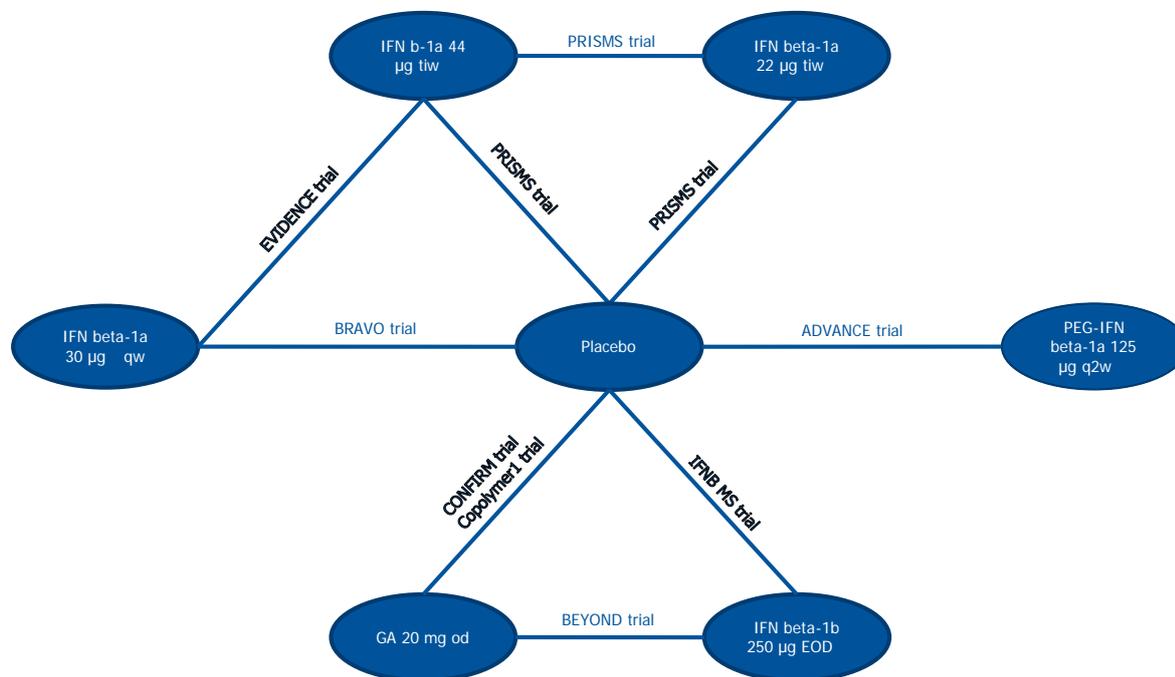


Diagram 6. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania [32].



Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram 7. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania [32].

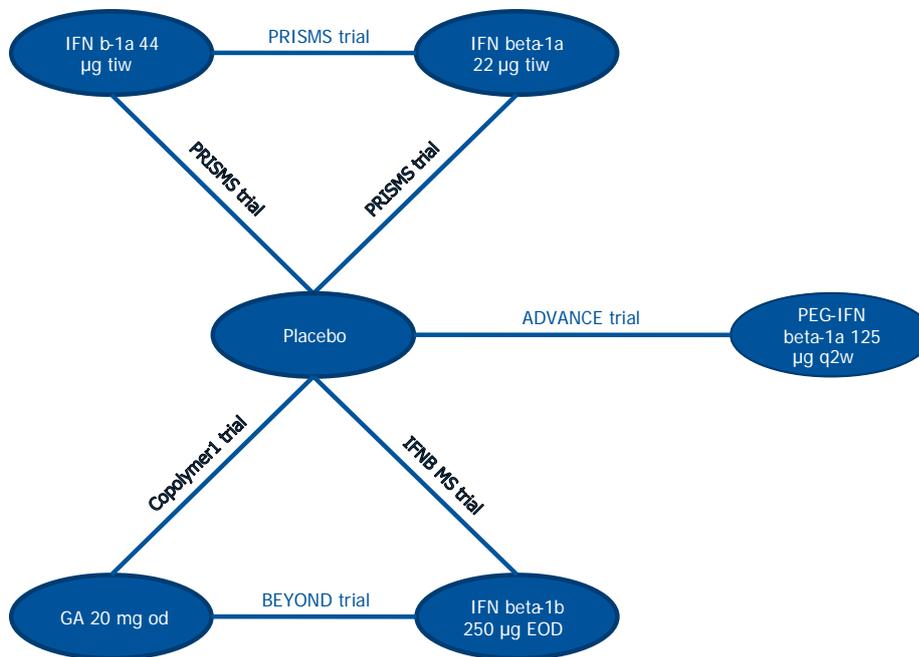


Diagram 8. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy [32].

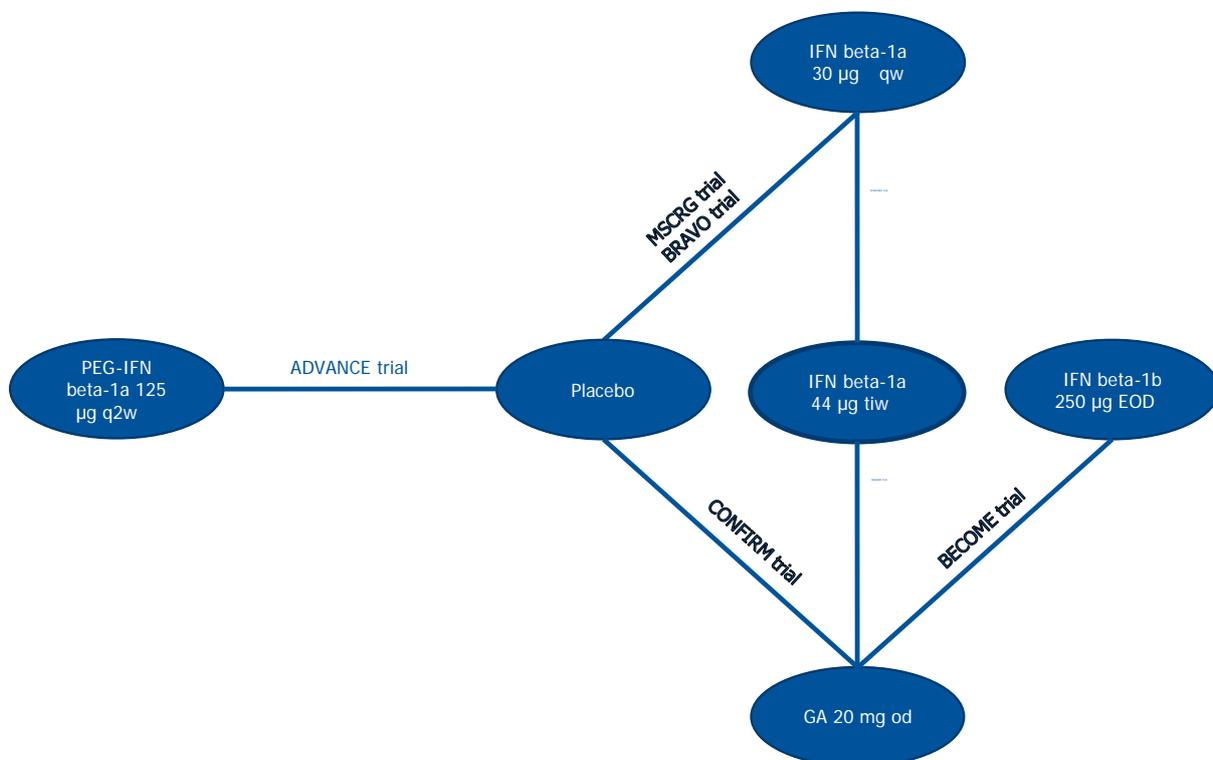


Diagram 9. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem czasu trwania badania [32].

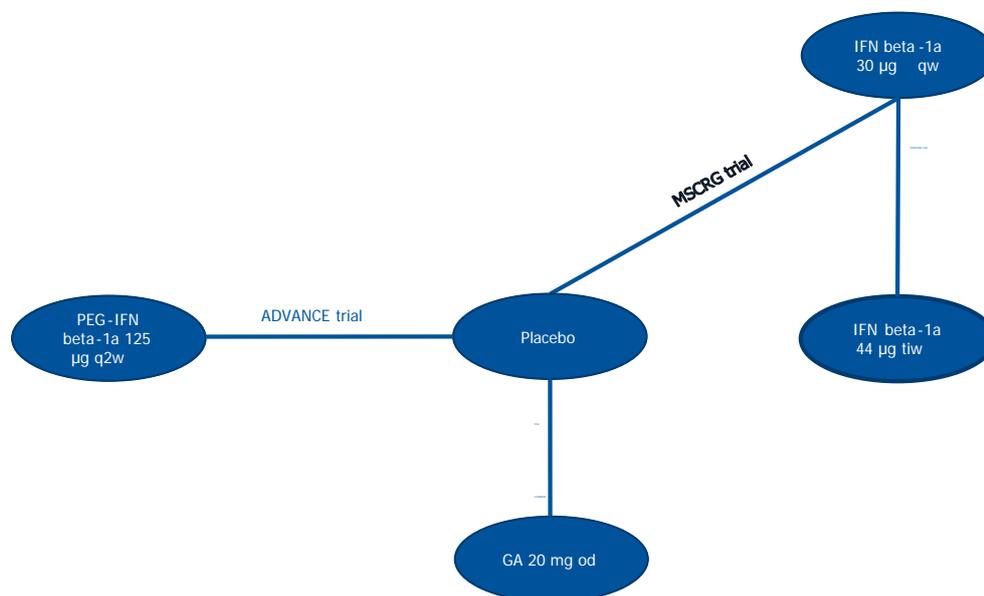
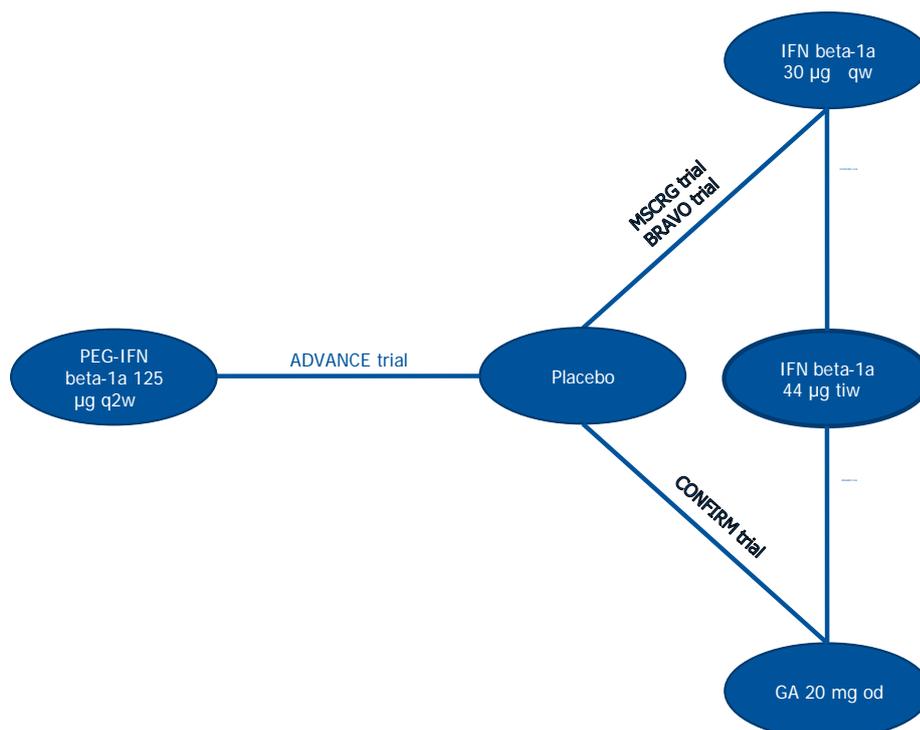


Diagram 10. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem zamaskowania badania [32].



Diagram 11. Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy – analiza wrażliwości z uwzględnieniem wielkości próby [32].



Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Diagram 12. Roczny wskaźnik rzutów choroby wymagających hospitalizacji [32].

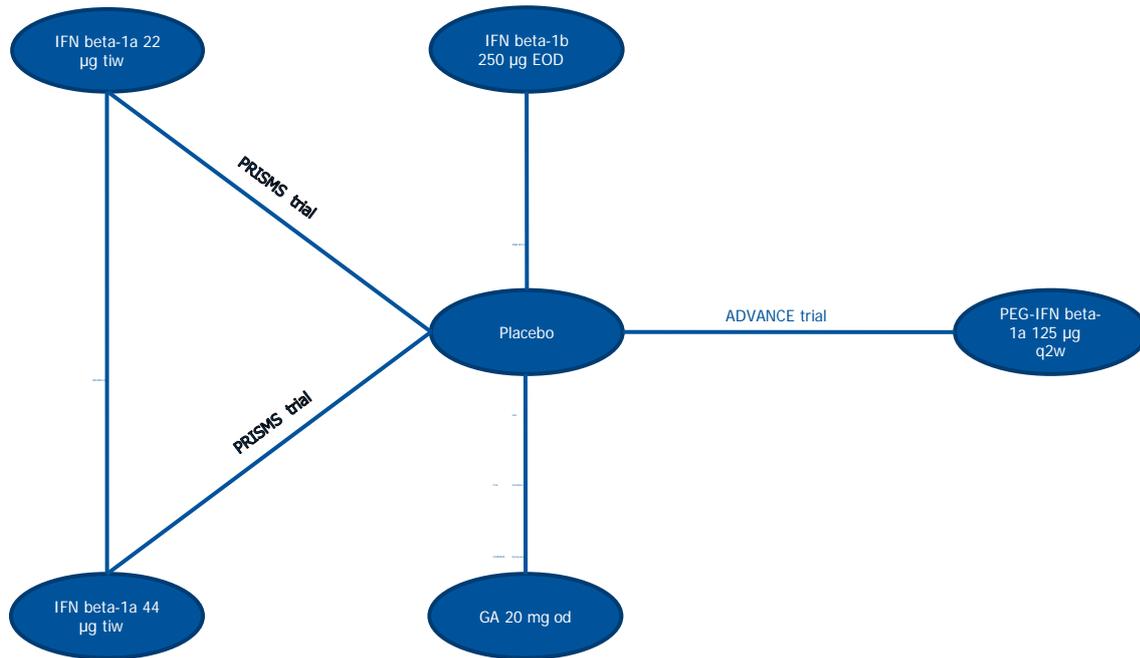
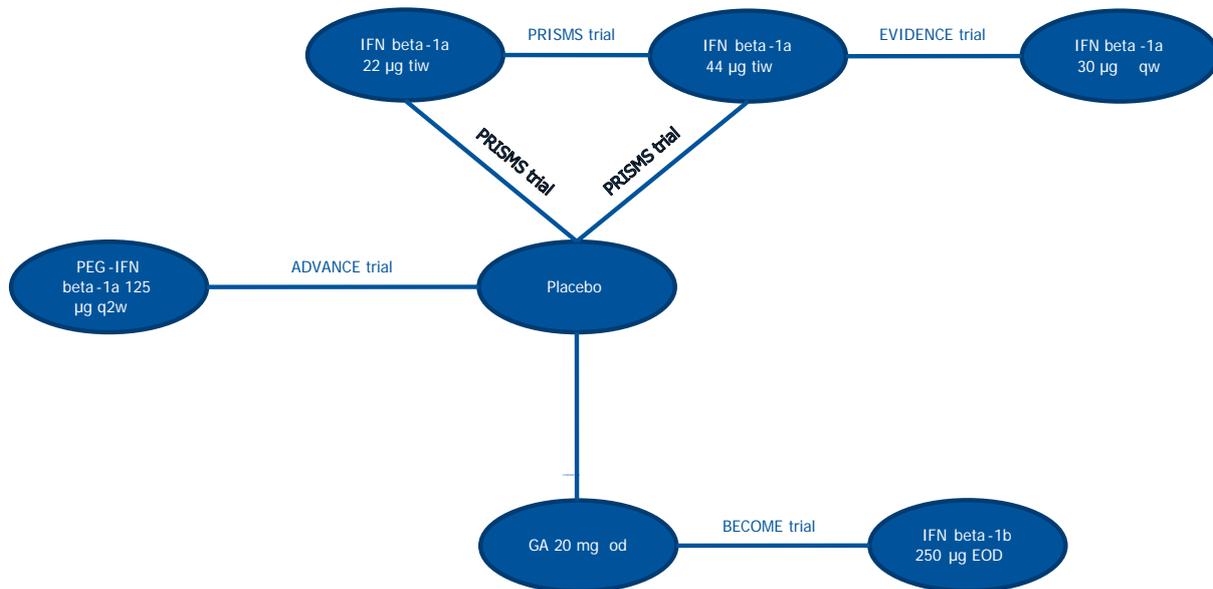


Diagram 13. Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia [32].



14.10. OCENA WŁĄCZONYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT) W SKALI JADAD

Tabela 55. Ocena w skali *Jadad* dla badań [1]-[31], [314]-[319].

[referencja]	Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]			Badanie o akronimie ATTAIN [314]-[319]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 11,9%* pacjentów łącznie	Nie	0	Brak danych (badanie w toku)
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny wygląd strzykawk, preparat lub placebo podawane co 2 tygodnie	Tak	1	Tak, identyczny wygląd strzykawk, preparat lub placebo podawane co 2 tygodnie
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4/5			3/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 56. Ocena w skali Jadad dla badań [35]-[73], [74]-[108].

[referencja]	Badanie o akronimie MSCRG [35]-[73]			Badanie o akronimie PRISMS [74]-[108]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 42,9%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 10,4%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Tak	1	Tak, randomizacja komputerowa, blokowa
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, podobna zawartość fiolek i strzykawkę	Tak	1	Tak, identyczne fiołki
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Tak	-1	Tak, ograniczona metoda randomizacji Efrona typu <i>biased coin</i>	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		3/5			5/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 57. Ocena w skali Jadad dla badań [109]-[120], [121]-[129].

[referencja]	Badanie o akronimie BRAVO [109]-[120]			Badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane dla porównania lakwinimodu z placebo, pojedynczo zamaskowane dla porównania interferonu beta-1a z placebo	Nie	0	Badanie pojedynczo zamaskowane

14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

[referencja]	Badanie o akronimie BRAVO [109]-[120]			Badanie o akronimie EVIDENCE [121]-[129]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 18,1%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 10,6%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Tak, randomizacja komputerowa, blokowa
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, identyczny kapsułki dla porównania lakwinimodu z placebo, brak opisu dla porównania interferonu beta-1a z placebo i lakwinimodem	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		4/5			3/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 58. Ocena w skali *Jadad* dla badań [130], [131]-[133].

[referencja]	Badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130]			Badanie o akronimie REGARD [131]-[133]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Badanie pojedynczo zamaskowane	Nie	0	Badanie otwarte
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 0%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 18,2%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



[referencja]	Badanie Etemadifar i wsp. 2006 [130]			Badanie o akronimie REGARD [131]-[133]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2/5			2/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 59. Ocena w skali *Jadad* dla badań [134]-[148], [149]-[176].

[referencja]	Badanie o akronimie CombiRx [134]-[148]			Badanie o akronimie IFNB MS [149]-[176]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 19,2%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 19,2%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, randomizacja komputerowa, blokowa	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, placebo podobne do iniekcji interferonu beta-1a lub octanu glatirameru	Tak	1	Tak, takie same fiołki
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-

14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

SUMA PUNKTACJI	5/5	4/5
-----------------------	------------	------------

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 60. Ocena w skali *Jadad* dla badań [177]-[253], [254]-[269].

[referencja]	Badanie o akronimie CONFIRM [177]-[253]			Badanie Copolymer 1 MS [254]-[269]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane (porównanie fumaranu dimetylu z placebo; brak zamaskowania w przypadku octanu glatirameru)	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 21,2%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 14,3%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI		3/5			3/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 61. Ocena w skali *Jadad* dla badań [270]-[278], [279]-[281].

[referencja]	Badanie European/ Canadian GA [270]-[278]	Badanie Bornstein i wsp. 1987 [279]-[281]
--------------	---	---

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 5,9%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 14,0%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
SUMA PUNKTACJI		3/5			3/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 62. Ocena w skali *Jadad* dla badań [282]-[286], [287]-[296].

[referencja]	Badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]			Badanie o akronimie BECOME [287]-[296]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	Nie	0	Badanie otwarte	Nie	0	Badanie pojedynczo zamaskowane
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 14,5%* pacjentów łącznie	Tak	1	Tak, 25,3%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu

14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

[referencja]	Badanie Calabrese i wsp. 2011 [282]-[286]			Badanie o akronimie BECOME [287]-[296]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0	-	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Brak opisu	Nie	0	Brak opisu
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		2/5			2/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Tabela 63. Ocena w skali *Jadad* dla badań [297]-[313].

[referencja]	Badanie o akronimie BEYOND [297]-[313]		
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1	Tak, badanie jest randomizowane
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1	Tak, badanie jest podwójnie zamaskowane (dotyczyło porównania 2 dawek interferonu beta-1b, nie octanu glatirameru)
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	1	Tak, 16,0%* pacjentów łącznie
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, randomizacja komputerowa, blokowa
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Tak	1	Tak, taki sam wygląd leków
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	-
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	-
SUMA PUNKTACJI		5/5	

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.11. OPIS SKAL/ KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ

Tabela 64. Charakterystyka skal/ kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Opis
Skala EDSS	Skala EDSS (ang. <i>Extended Disability Status Scale</i>) – skala oceny niesprawności ruchowej, opisana w APD opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [353].
Skala MSIS-29	Skala MSIS-29 (ang. <i>29-item Multiple Sclerosis Impact Scale</i>) – skala obejmująca 29 pozycji oceniających stan fizyczny (20 pozycji) i psychiczny (9 pozycji) chorych ze stwardnieniem rozsiałym, punktacja od 0 do 100, im wyższy wynik tym gorszy stan pacjenta.
Kwestionariusz SF-12	Kwestionariusz SF-12 (ang. <i>12-item Short Form Health Survey</i>) – kwestionariusz obejmujący 12 pozycji oceniających: fizyczne funkcjonowanie, nasilenie bólu, ogólny stan zdrowia, żywotność, funkcjonowanie społeczne, stan psychiczny, punktacja od 0 do 100, im wyższy wynik tym lepszy stan pacjenta.
Kwestionariusz EQ-5D VAS	Kwestionariusz EQ-5D VAS (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>) – kwestionariusz obejmujący 5 pozycji: sprawność ruchowa, dbanie o siebie, ból/ uczucie dyskomfortu, sprawność w codziennym funkcjonowaniu, lęk/ depresja, im wyższy wynik tym lepszy stan pacjenta oraz 20-cm skalę wizualno-analogową oceniającą ogólny stan zdrowia, punktacja od 0 do 100, im wyższy wynik tym lepszy stan pacjenta.
Skala MSFC	Złożona skala funkcjonowania pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) – skala ciągła oceniająca sprawność kończyn górnych i dolnych oraz funkcjonowanie poznawcze chorego w 3 testach; mniejszy wynik w porównaniu z początkiem badania oznacza pogorszenie.

14.12. ANALIZA WYNIKÓW W SKALI GRADE

Tabela 65. Ocena jakości danych z randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania peginterferonu beta-1a w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsiałego.

Badanie o akronimie ADVANCE [1]-[31]	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie równoległym, typu <i>superiority</i> (względem placebo)	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji. Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna	
Peginterferon beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie	
ARR [główny punkt końcowy badania]	RR=0,644 [0,500; 0,831], p=0,0007 [^]
Rezygnacja z udziału w badaniu	RR=1,64 [1,16; 2,33], p<0,05*
Nawroty choroby	RR=0,62 [0,49; 0,78], p<0,05*
Proporcja pacjentów z nawrotem choroby	HR=0,61 [0,47; 0,80], p=0,0003 [^]
Roczny wskaźnik nawrotów choroby (ARR)	RR=0,658 [0,491; 0,881], p=0,0049 [^]

wymagających dożylnego leczenia steroidami		
Roczny wskaźnik hospitalizacji (AHR)		RR=0,559 [0,350; 0,892], p=0,0148 [^]
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 12 tygodni		HR=0,62 [0,40; 0,97], p=0,0383 [^]
Proporcja pacjentów z trwałą progresją niesprawności – 24 tygodnie		HR=0,46 [0,26; 0,81], p=0,0069 [^]
Trwała progresja niesprawności – 12 tygodni		RR=0,61 [0,39; 0,93], p<0,05*
Trwała progresja niesprawności – od ostatniego nawrotu choroby		RR=0,70 [0,53; 0,92], p<0,05*
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach		MR=0,33 [0,27; 0,40], p<0,0001 [^]
Liczba nowych aktywnych zmian		MR=0,33 [0,27; 0,40], p<0,0001 [^]
Liczba hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach		MD=2,0 [-2,73; -1,27], p<0,0001 [^]
Objętość hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach		MD=-0,22 [-0,35; -0,09], p<0,0001 [^]
Objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach		MD=-1,03 [-1,45; -0,61], p<0,0001 [^]
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem		MD=-1,2 [-1,55; -0,85], p<0,0001 [^]
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem		MD=-0,19 [-0,31; -0,07], p<0,0001 [^]
Atrofia mózgu		p=0,0841 [^]
Współczynnik transferu magnetyzacji		MD=0,25 [0,01; 0,50], p=0,0438 [^]
FMDA w oparciu o badanie MRI		RB=2,13 [1,73; 2,62], p<0,0001 [^]
FMDA w oparciu o kryteria kliniczne		RB=1,16 [1,08; 1,25], p<0,0001 [^]
FMDA (ogółem)		RB=2,24 [1,76; 2,84], p<0,0001 [^]
Brak nawrotów choroby		RB=1,15 [1,08; 1,23], p<0,0001 [^]
Brak progresji niesprawności		RB=1,04 [1,01; 1,08], p=0,0220 [^]
Brak zmian w obrazach T2-zależnych		RB=2,13 [1,73; 2,62], p<0,0001 [^]
Brak zmian po wzmocnieniu gadolinem		RB=1,70 [1,54; 1,89], p<0,0001 [^]
Ocena w skali SF-12 – ocena fizyczna		MD=-3,09 [-0,66; -5,51], p=0,0126 [^]
Ocena w skali EQ-5D		MD=0,10 [0,04; 0,17], p=0,0024 [^]
Ocena w skali EQ-5D VAS		MD=9,58 [2,64; 16,54], p=0,0068 [^]
CMPD - ocena w skali MSIS-29	12 tygodni	RR=0,90 [0,70; 1,16], p>0,05*
	24 tygodnie	RR=0,91 [0,71; 1,15], p>0,05*
	48 tygodni	RR=0,77 [0,61; 0,96], p<0,05*
Profil bezpieczeństwa		
Peginterferon beta-1a w dawce 125 µg co 2 tygodnie		
Działania niepożądane		RR=1,13 [1,08; 1,18], p<0,05*
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem		RR=1,69 [1,55; 1,84], p<0,05*
Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu		RR=3,49 [1,56; 7,83], p<0,05*
Zgon		RR=0,49 [0,06; 3,72], p>0,05*
Poważne działania niepożądane		RR=1,66 [1,21; 2,27], p<0,05*
Ciężkie działania niepożądane		RR=0,71 [0,51; 0,98], p<0,05*

[^] Wyniki podane w publikacjach referencyjnych [1], [5], [8], [29]. * Obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 66. Ocena jakości danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania peginterferonu beta-1a, interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru, placebo lub leczenia objawowego w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym.

Badania [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313]	
<p style="text-align: center;">Rodzaj badania:</p> <p>randomizowane, w układzie równoległym: [1]-[31], [35]-[73], [74]-[108], [109]-[120], [121]-[129], [130], [131]-[133], [134]-[148], [149]-[176], [177]-[253], [254]-[269], [270]-[278], [279]-[281], [282]-[286], [287]-[296], [297]-[313],</p> <p>podwójnie zamaskowane: ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO (porównanie lakwinimodu z placebo) [109]-[120], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM (porównanie fumaranu dimetylu z placebo) [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281], BEYOND (porównanie 2 dawek interferonu beta-1b) [297]-[313],</p> <p>pojedynczo zamaskowane: BRAVO (porównanie interferonu beta-1a z placebo i lakwinimodem) [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], BECOME [287]-[296],</p> <p>otwarte: REGARD [131]-[133], CONFIRM (porównanie octanu glatirameru z fumaranem dimetylu i z placebo) [177]-[253], Calabrese 2011 [282]-[286],</p> <p>wieloośrodkowe: ADVANCE [1]-[31], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], REGARD, CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313],</p> <p>jednoośrodkowe: Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286],</p> <p><i>superiority</i> względem placebo: ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], IFNB MS [149]-[176], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281],</p> <p>brak jakiego typu względem czynnego komparatora: PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Calabrese 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313].</p>	<p style="text-align: center;">Jakość wyników:</p> <p>wysoka ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281], BEYOND [297]-[313],</p> <p>średnia EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296].</p>
<p style="text-align: center;">Jakość badania (ocena metodologii):</p> <p>wysoka ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281], BEYOND [297]-[313],</p> <p>średnia EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], REGARD [131]-[133], Calabrese 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296].</p>	<p style="text-align: center;">Ocena poziomu dowodów:</p> <p>A ADVANCE [1]-[31], MRSCG [35]-[73], PRISMS [74]-[108], BRAVO [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], REGARD [131]-[133], CombiRx [134]-[148], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], BECOME [287]-[296], BEYOND [297]-[313],</p> <p>B Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286].</p>
<p style="text-align: center;">Ograniczenia metodyki:</p> <p>brak opisu metody randomizacji ADVANCE [1]-[31], BRAVO [109]-[120], Etemadifar 2006 [130], REGARD [131]-[133], IFNB MS [149]-[176], CONFIRM [177]-[253], Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],</p> <p>brak opisu metody zamaskowania: Copolymer 1 MS [254]-[269], European/ Canadian GA [270]-[278], Bornstein 1987 [279]-[281],</p> <p>pojedyncze zamaskowanie: BRAVO (porównanie interferonu beta-1a z placebo i lakwinimodem) [109]-[120], EVIDENCE [121]-[129], Etemadifar 2006 [130], BECOME [287]-[296],</p>	

brak zamaskowania: REGARD [131]-[133], CONFIRM (porównanie octanu glatirameru z fumaranem dimetylu i z placebo) [177]-[253], Calabrese 2011 [282]-[286],
 badania jednośrodkowe: Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286],
 utracono ponad 20% pacjentów w trakcie badania: MRSCG [35]-[73] (42,9%), CONFIRM (21,2%) [177]-[253], BECOME (25,3%) [287]-[296],
 niewielkie grupy pacjentów (<100 osób w ramieniu): Etemadifar 2006 [130], Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286], BECOME [287]-[296],
 krótki czas trwania obserwacji (<1 roku): European/ Canadian GA (9 miesięcy) [270]-[278],
 analiza w populacji PP: BRVAO [109]-[120], Bornstein 1987 [279]-[281], Calabrese 2011 [282]-[286], BEYOND [297]-[313].
 Komentarz: poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.

Oceniany parametr kliniczny		Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna		
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 30 µg 1tydzień	RR=0,877 [0,650; 1,196], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=0,954 [0,696; 1,307], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 22 µg 3tydzień	RR=0,916 [0,642; 1,300], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 44 µg 3tydzień	RR=0,984 [0,724; 1,359], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,001 [0,749; 1,373], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs placebo	RR=0,650 [0,493; 0,967], p<0,05 [^]
Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 30 µg 1tydzień	HR=0,737 [0,427; 1,257], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	HR=0,710 [0,419; 1,172], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 22 µg 3tydzień	HR=0,749 [0,421; 1,295], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 44 µg 3tydzień	HR=0,834 [0,485; 1,425], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs octan glatirameru 20 mg/dobę	HR=0,707 [0,420; 1,159], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs placebo	HR=0,579 [0,366; 0,891], p<0,05 [^]
Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 30 µg 1tydzień	HR=0,535 [0,282; 0,987], p<0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	HR=0,799 [0,229; 3,313], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 44 µg 3tydzień	HR=0,053 [0,275; 1,091], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs octan glatirameru 20 mg/dobę	HR=0,619 [0,315; 1,186], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs placebo	HR=0,431 [0,243; 0,732], p<0,05 [^]
Roczny wskaźnik nawrotów choroby	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=0,972 [0,002; -484,40], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 22 µg 3tydzień	RR=0,987 [0,005; -199,40], p>0,05 [^]

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



wymagających hospitalizacji	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	RR=0,695 [0,001; -301,70], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,091 [0,002; -461,40], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs placebo	RR=0,556 [0,007; -42,020], p>0,05 [^]
Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	RR=0,970 [0,188; 11,91], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	RR=1,077 [0,212; 17,68], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	RR=0,955 [0,181; 4,520], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	RR=0,876 [0,171; 3,509], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs octan glatirameru 20 mg/dobę	RR=1,101 [0,213; 6,320], p>0,05 [^]
	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień vs placebo	RR=1,282 [0,242; 1,916], p>0,05 [^]
Profil bezpieczeństwa		
Roczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień	77,0%
	Interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	57,5%
	Interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	72,6%
	Octan glatirameru 20 mg/dobę	66,3%
Roczne ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień	8,6 %
	Interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	4,4%
	Interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	4,2%
	Octan glatirameru 20 mg/dobę	6,6%
Roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień	10,4%
	Interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	7,9%
	Interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	6,0%
	Interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	12,3%
	Interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	6,1%
	Octan glatirameru 20 mg/dobę	7,3%
Roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień	5,7%
	Interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	3,5%
	Interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	1,6%
	Interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	3,6%
	Interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	0,6%
	Octan glatirameru 20 mg/dobę	2,6%
Roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu	Peginterferon beta-1a 125 µg co 2. tydzień	0,39%
	Interferon beta-1a 30 µg 1xtydzień	0,06%
	Octan glatirameru 20 mg/dobę	0,11%
	Interferon beta-1a 22 µg 3xtydzień	0,26%
	Interferon beta-1a 44 µg 3xtydzień	0,15%
	Interferon beta-1b 250 µg co 2. dzień	0,00%

[^] Wyniki podane w publikacji referencyjnej [32].

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 67. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 68. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 69. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka
Badania obserwacyjne	średnia
Inne typy badań	niska
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:	Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:
Ograniczenia w metodyce badań	Silne związki/korelacja - istotny
poważne	-1
	+1

Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



(randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	bardzo poważne	-2	statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znacznych czynników zakłócających	
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
		duża	-2	
Rozrzucone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 70. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 71. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 72. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Analitik: [REDACTED]

Szczegóły badania
Kod badania:
Autorzy:
Tytuł:
Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania według Jadad:
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?

Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.