

INAR

A CERTARA COMPANY

Interferon beta-1b (Betaferon®)  
w leczeniu stwardnienia  
rozсіяnego w postaci wtórnie  
postępującej  
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl



## SPIS TREŚCI

Spis treści .....	2
Dane dotyczące opracowania analizy .....	6
Indeks skrótów .....	7
Streszczenie .....	10
1. Metodyka .....	15
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej .....	15
1.2. Pytanie kliniczne .....	17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	17
1.4. Metody identyfikacji badań .....	19
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	19
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	20
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	21
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	22
1.6. Ocena jakości danych .....	23
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	23
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	24
1.7. Analiza ilościowa .....	24
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej .....	24
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	25
1.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	25
1.7.2. Wyniki typu „czas do wystąpienia” ( <i>time-to-event</i> ) .....	25
1.8. Metaanaliza statystyczna .....	26
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	26
1.8.2. Analiza heterogeniczności .....	26
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu .....	27
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich .....	27
2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	29
3. Wynik wyszukiwania przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych .....	35
4. Analiza efektywności klinicznej interferonu beta-1b z placebo w populacji pacjentów z SPMS .....	36
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	36
4.2. Heterogeniczność metodologiczna .....	39



4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	41
4.4. Charakterystyka interwencji .....	44
4.5. Heterogeniczność kliniczna .....	45
4.6. Skuteczność kliniczna .....	46
4.6.1. Progresja niepełnosprawności .....	49
4.6.1.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności .....	50
4.6.1.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności .....	51
4.6.1.3. Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego .....	53
4.6.1.4. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego .....	53
4.6.1.5. Punkty w skali EDSS .....	54
4.6.2. Aktywność rzutowa .....	55
4.6.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR) .....	55
4.6.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu .....	57
4.6.2.3. Niewystąpienie rzutu .....	58
4.6.2.4. Ciężkie lub umiarkowane rzuty .....	59
4.6.3. Zmiany w obrazie MRI .....	61
4.6.3.1. Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI .....	61
4.6.3.2. Nowe aktywne zmiany/brak zmian w obrazie MRI .....	63
4.6.4. Odpowiedź na leczenie .....	65
4.6.5. Jakość życia .....	66
4.6.5.1. Jakość życia (SIP) .....	66
4.6.5.2. Jakość życia (MSQLI) .....	67
4.7. Bezpieczeństwo .....	68
4.7.1. Przerwanie leczenia .....	69
4.7.2. Przerwanie badania .....	72
4.7.3. Zgony .....	74
4.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	75
4.7.5. Zdarzenia niepożądane .....	76
4.7.5.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania .....	76
4.7.5.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego .....	81
4.7.5.3. Zaburzenia naczyniowe .....	82
4.7.5.4. Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej .....	83
4.7.5.5. Zaburzenia żołądka i jelit .....	84
4.7.5.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej .....	84
4.7.6. Ocena stanu psychicznego pacjenta .....	85

4.7.6.1. Skala depresji Becka.....	85
4.7.6.2. Skala MADRS ( <i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i> ).....	85
4.7.7. Parametry laboratoryjne i życiowe .....	86
5. Efektywność kliniczna interferonu beta-1b na podstawie fazy przedłużonej badania RCT .....	87
5.1. Faza przedłużona do badania <i>EU-SPMS</i> [28].....	87
5.1.1. Skuteczność – okres obserwacji 10 lat .....	88
6. Efektywność praktyczna .....	91
6.1. Badanie obserwacyjne retrospektywne <i>Barcutean 2018/2019</i> .....	91
6.2. Badanie obserwacyjne <i>Rio 2007</i> .....	93
7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	96
7.1. Cel .....	96
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa.....	96
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Betaferon® .....	97
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL, WHO-UMC.....	99
7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania <i>Li 2014</i> .....	101
7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania nierandomizowanego <i>La Mantia 2006</i> [41] .....	104
8. Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego .....	106
8.1.1. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym [REDACTED] (INFB-1b vs PL) .....	107
8.1.2. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS (INFB-1b vs PL).....	107
9. Wnioski.....	112
9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej .....	112
9.2. Wnioski dotyczące dłuższego okresu obserwacji .....	114
9.3. Wnioski z analizy efektywności praktycznej .....	114
9.4. Wnioski z porzerzonej oceny bezpieczeństwa .....	115
10. Ograniczenia .....	117
11. Dyskusja.....	120
11.1. Wyszukiwanie .....	120
11.2. Wybór komparatora.....	121
11.3. Subpopulacje .....	121
11.4. Wiarygodność zewnętrzna.....	122
11.5. Wiarygodność wewnętrzna .....	125
12. Załączniki .....	127
12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych (pierwotna analiza z 2015 r.).....	127
12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych (aktualna wersja).....	133

12.3. Diagram wyszukiwania publikacji .....	136
12.4. Ocena wiarygodności badań .....	138
12.4.1. Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i> .....	138
12.4.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2 .....	139
12.4.3. Ocena badań w skali NICE .....	144
12.5. Skale .....	146
12.5.1. Skale oceny jakości życia .....	146
12.5.2. Skala Depresji Becka .....	146
13. Piśmiennictwo .....	149
13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja .....	149
13.2. Analiza główna .....	149
13.3. Efektywność kliniczna interferonu beta-1b na podstawie fazy przedłużonej badania RCT .....	150
13.4. Efektywność praktyczna .....	150
13.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa.....	150
13.6. Przeglądy systematyczne.....	151
13.7. Badania wyłączone z analizy .....	151
13.7.1. Badania wyłączone z analizy dla interferonu beta-1b w 2015 r.....	151
13.7.2. Badania wyłączone z aktualizacji analizy w 2019/2020 r. ....	155
Spis tabel .....	157
Spis wykresów.....	160



## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AMSTAR</b>	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ARR</b>	Roczny wskaźnik rzutów (ang. <i>annual relapse rate</i> )
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i> )
<b>BDI</b>	Skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Index</i> )
<b>BLCS</b>	<i>Bladder Control Scale</i>
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best supportive care</i> )
<b>BWCS</b>	<i>Bowel Control Scale</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół (ang. <i>clinically isolated syndrome</i> )
<b>CRD</b>	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
<b>DARE</b>	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
<b>DMT</b>	Terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying treatment</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i> )
<b>EDSS</b>	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMTREE</b>	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
<b>EPAR</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EU-SPMS</b>	<i>European (EU) placebo-controlled study with interferon beta-1b (INFB-1b) in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)</i>
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>Gd+</b>	Gadolino-zależne (np. zmiany)
<b>GEMS</b>	<i>Global evaluation of the neurologist's perceptions of change in terms of the limitations imposed on the patient's daily activities</i>
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>INF</b>	Interferon (ang. <i>interferon</i> )
<b>INFB-1a</b>	Interferon beta-1a
<b>INFB-1b</b>	Interferon beta-1b
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i> )
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
<b>IVIS</b>	<i>Impact of Visual Impairment Scale</i>

LTFU	Długoterminowy okres obserwacji (ang. <i>long-term follow-up</i> )
MADRS	Skala skala depresji Montgomery Asberga (ang. <i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i> )
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>
MHI	<i>Mental Health Inventory</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i> )
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MSSS	<i>MOS Modified Social Support Survey</i>
NAB	Przeciwciało neutralizujące (ang. <i>neutralising antibody</i> )
NA-SPMS	<i>North American (NA) placebo-controlled study with interferon beta-1b (INFB-1b) in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>Number needed to harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji zamiast komparatora prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. <i>Number needed to treat</i> )
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PAH	Tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> )
PDQ	<i>Perceived Deficits Questionnaire</i>
PES	<i>MOS Pain Effects Scale</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PL	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> )
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PRMS	Postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> )
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update report</i> )
pts	Pacjenci (ang. <i>patients</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RB	Korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDM	Surowa różnica średnich (ang. <i>raw mean difference</i> )
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> )
RR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>risk ratio</i> )
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i> )
RWE	Rzeczywista praktyka kliniczna (ang. <i>real-world evidence</i> )
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )



<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia w wersji skróconej (ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i> )
<b>SIP</b>	<i>Sickness Impact Profile</i>
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> )
<b>SSS</b>	<i>Sexual Satisfaction Scale</i>
<b>TLV</b>	Objętości zmian demielinizacyjnych
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>vs</b>	<i>versus</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WHO-UMC</b>	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej rekombinowanego interferonu beta-1b (Betaferon®) podawanego podskórnie co drugi dzień w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) /placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego

W przypadku braku danych dla ściśle sprecyzowanej populacji docelowej pacjentów, kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez).

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bayer Sp. z o.o.*

### Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Betaferon®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych wraz z informacjami dotyczącymi ich finansowania. Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki [redacted], formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej ocenianej interwencji przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)*.

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®), zakończonej w kwietniu 2015 r. Zastosowana wówczas strategia wyszukiwania charakteryzowała się wysoką czułością (zastosowano jedynie ograniczenie względem populacji; patrz strategia wyszukiwania: rozdział 12.1).

W ramach aktualnego (data ostatniego wyszukiwania: 27-28.01.2020 r.) przeglądu systematycznego przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, CRD oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych w okresie od kwietnia 2015 r. do chwili obecnej. Zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, pozwalającą na identyfikację zarówno badań pierwotnych, jak i wtórnych. Przeprowadzono również przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

W analizie efektywności praktycznej uwzględniono dane pochodzące z badań obserwacyjnych, niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzi *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali NOS (badania kohortowe). Natomiast wiarygodność włączonych przeglądów systematycznych oceniano wg skali AMSTAR 2. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego *Microsoft Office Excel 2007*.

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dwie randomizowane próby kliniczne (*EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004* z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Przedstawione powyżej badania włączono do analizy głównej. [REDACTED]

Biorąc powyższe pod uwagę należy stwierdzić, że w ramach dostępnych badań klinicznych [REDACTED]

Zidentyfikowano również badanie stanowiące fazę przedłużoną, typu *open-label* badania *EU-SPMS (Kuhle 2016)*, oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w 10-letnim okresie obserwacji u pacjentów z SPMS.

Ponadto odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (*Rae-Grant 2018, Melendez-Torres 2017, Filippini 2013, La Mantia 2012/2013, Nikfar 2010*), których wyniki zostały przedstawione w niniejszej analizie.

### Analiza efektywności klinicznej interferonu beta-1b w porównaniu z placebo

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (w zakresie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) podjęto próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (niskie ryzyko błędu systematycznego) oraz dużą liczebnością próby. Łącznie dla populacji pacjentów z SPMS analizą objęto 1 343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. [REDACTED]

[REDACTED] Długość okresu leczenia (2-3 lata) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS [REDACTED] jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności) względem placebo. Otrzymane ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności [REDACTED]

[REDACTED] Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji. [REDACTED], a także dla całej analizowanej populacji ITT (dorośli z SPMS) otrzymano wynik istotny statystycznie i klinicznie na korzyść INFB-1b (odpowiednio: [REDACTED]) i HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93)) w porównaniu do PL. A zatem w populacji pacjentów [REDACTED] oraz w populacji SPMS względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o odpowiednio [REDACTED] i 21% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora.

<sup>1</sup> Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.



Analiza statystyczna przeprowadzona w szerszej populacji pacjentów dorosłych z SPMS (populacja ITT) wykazała lepszy profil skuteczności INFB-1b względem placebo dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności poza oceną jakości życia wg MSQLI, dla której wykazano porównywalną skuteczność dla obu grup w okresie obserwacji do 3 lat.

Interferon beta-1b okazał się skuteczniejszy od placebo w ocenie: rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ogółem i ARR dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów ( $p < 0,0001$  i  $p = 0,022$ ; istotność kliniczna wyników), niewystąpienia rzutu (istotność kliniczna wyniku), ciężkich lub umiarkowanych rzutów ( $p = 0,0004$ ; istotność kliniczna wyniku), oraz w ocenie: potwierdzonej progresji niepełnosprawności ( $p = 0,0099$ ), progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS  $\geq 7$ ) i czasu do wystąpienia tej progresji, dla których wykazano umiarkowaną istotność kliniczną różnicy INFB-1b vs PL, a także w ocenie liczby punktów w skali EDSS ( $p = 0,0268$ ) i czasu do wystąpienia pierwszego rzutu ( $p$  od 0,003 do 0,01), zmian w obrazie MRI (zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym MRI ( $p < 0,001$ ) oraz nowe lub powiększające się zmiany ( $p < 0,0001$ ), brak zmian w obrazie MRI u pacjentów z rocznym skanem i nowe aktywne zmiany w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów z co miesięcznym skanem) oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat i odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR. Wyniki badań MRI potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ( $p = 0,0006$ ) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74)).

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwanie leczenia ogółem, przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana z użyciem skal BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie enzymów wątrobowych 3. stopnia toksyczności. Żadne z występujących zgonów, czy ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Wyniki dla populacji ITT, z zakresu bezpieczeństwa na korzyść placebo dla analizowanego porównania otrzymano dla: przerwania leczenia z powodu AEs oraz w ocenie zdarzeń niepożądanych, świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego związku między interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia: objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy, stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego, martwicy i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3. i 4. stopnia toksyczności w 3-letnim okresie obserwacji. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Również wyniki otrzymane w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa, zgodny z informacjami przedstawionymi w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa. Można zatem wnioskować, że leczenie interferonem beta-1b, mimo występujących AEs, jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

#### **Efektywność kliniczna interferonu beta-1b na podstawie fazy przedłużonej badania RCT**

Wyniki europejskiego wielośrodkowego, obserwacyjnego 10-letniego badania *Kuhle 2016* typu *follow-up* przeprowadzonego na grupie 362 pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego wskazują, że postępujący charakter SPMS postaje w dużej mierze nieprzewidywalny, w związku z tym potrzebne są lepsze wskaźniki prognostyczne, niż liczba punktów EDSS, czy też badania obrazowe metodą rezonansu magnetycznego.

#### **Analiza efektywności praktycznej**

Wyniki badania *Barcutean 2018/2019* odnoszące się do rocznego wskaźnika rzutów pozwalają wnioskować, że interferon beta-1b zmniejsza roczny wskaźnik rzutów choroby w grupie G2 (pacjenci z SPMS).

Autorzy badania *Barcutean 2019* wskazują, że INFB-1b, wykazując działanie precizapalne, zmniejsza częstość rzutów i progresji niepełnosprawności, a tym samym opóźnia rozwój choroby. Istotne jest, aby rozpocząć leczenie INFB-1b tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej po ustaleniu diagnozy MS, co jest powszechnie zalecane w przypadku każdego innego rodzaju DMT.

Wyniki badania obserwacyjnego *Rio 2007* przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów. Na podstawie tego badania u pacjentów z większą aktywnością rzutową INFB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z  $\leq 1$  rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS).

#### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Betaferon®, informacje odnalezione na stronach EMA, FDA, URPL, WHO-UMC oraz wyniki badań *Li 2014* i *La Mantia 2006*.

Na stronie EMA zidentyfikowano aktualny na dzień 16.10.2019 r. plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), w którym przedstawiono wykaz zidentyfikowanych/potencjalnych zagrożeń (ryzyk) dla produktu leczniczego Betaferon®/Extavia®. W ramach RMP przedstawiono dodatkowo dane pochodzące z rejestru *European Interferon-beta Pregnancy Registry and of cohorts from the Nordic Registers Pregnancy Study* (EUPAS13054; wyniki obejmują 948 ciąż), które wykazały, że częstość występowania zarówno poważnych wad wrodzonych przy porodach żywych, jak i spontanicznych aborcjach występuje na podstawowym poziomie zarówno dla populacji nieleczonych MS, jak i populacji ogólnej. W aktualnej wersji Charakterystyce Produktu Leczniczego Betaferon® obecny jest zapis wskazujący na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych w związku z ekspozycją na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często występujących działań niepożądanych zalicza się bóle stawów. Z dużą częstotliwością występują: niedokrwiłość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie bądź zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej tj.: pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesiączkowy.

Na stronie URPL zidentyfikowano zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: interferon beta-1b, w którym wskazuje się, że na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego — rzadkiego, ale ciężkiego zdarzenia. Aktualna ChPL dla Betaferon zawiera zaktualizowane kwestie dotyczące wskazanego działania niepożądanego.

Na podstawie włączonych do analizy badań obserwacyjnych i nierandomizowanych do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania rozpatrywanej interwencji, zaliczono: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni, sepsę. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Podsumowując, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon® okazały się objawy grypopodobne, które można łagodzić stosując leki przeciwbólowe oraz reakcje w miejscu podania leku, które można zredukować stosując automatyczny wstrzykiwacz. Ponadto, działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające. Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień w dawce 250  $\mu$ g jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

#### Wnioski

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacznie zaburza życie chorego i pogarsza jego sprawność funkcjonalną we wszystkich aspektach życia codziennego. We wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego występuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego początkowo przebiegające z rzutami, ale niezależne od nich, a następnie bez wyraźnie zaznaczonych rzutów. Chorzy z SPMS nie mają przed sobą perspektyw poprawy ich stanu klinicznego z uwagi na brak terapii, która umożliwiłaby wyleczenie choroby lub zatrzymanie jej postępu. Czynniki te powodują, iż jakość życia chorego na SPMS zwłaszcza w takich sferach jak fizyczna, psychospołeczna i emocjonalna ulega ciągłemu pogorszeniu w miarę wzrastającej niepełnosprawności. W leczeniu stwardnienia rozsianego wciąż brak jest opcji terapeutycznych, które zatrzymałyby progresywny bieg choroby.



W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Również wyniki otrzymane w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP. Działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające. Co więcej, objawy grypopodobne oraz reakcje w miejscu podania leku, które zostały zidentyfikowane jako najczęściej występujące działania niepożądane podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon<sup>®</sup>, można łagodzić stosując odpowiednio leki przeciwbólowe lub automatyczny wstrzykiwacz.

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS. Aktualnie oceniana interwencja nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” jedynie pacjenci z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby) mają dostęp do leczenia interferonem beta-1b. Chorzy z SPMS są pozbawieni dostępu do aktywnego oraz skutecznego leczenia, otrzymując jedynie leczenie objawowe ( [REDACTED] ). Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Betaferon<sup>®</sup> w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” pozwoli na wprowadzenie interferonu beta-1b do ścieżki terapeutycznej dla analizowanej populacji pacjentów z SPMS. Wdrożenie programu lekowego dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej umożliwi tym samym dostęp do skutecznej terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co niewątpliwie wpłynęłoby na jakość życia tych chorych. Jak wiadomo, jakość życia pacjentów z SPMS ulega trwałemu pogorszeniu, a opóźnienie tego pogorszenia dzięki terapii interferonem beta-1b miałyby ogromne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.



## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- ✓ Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i (lub) systemu ochrony zdrowia);
  - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z zaleceniami PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®), zakończonej w kwietniu 2015 r. Zastosowana wówczas strategia wyszukiwania charakteryzowała się wysoką czułością, co pozwoliło na zidentyfikowanie wszystkich badań pierwotnych i wtórnych dla populacji docelowej zdefiniowanej jako: [REDACTED]

Populację docelową aktualnej wersji raportu HTA stanowią: [REDACTED]

Porównując definicje populacji docelowych aktualnej i pierwotnej wersji raportu HTA należy zauważyć, iż zasadniczo populacja [REDACTED]

Należy ponadto zauważyć, iż kryteria włączenia do analizy z 2015 r. dopuszczają możliwość włączenia badań dla populacji szerszej niż wnioskowana (tj. populacji pacjentów z SPMS z rzutami lub bez), w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej rekombinowanego interferonu beta-1b (Betaferon®) [8] podawanego podskórnie co drugi dzień w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) /placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów ( $\geq 18$  r.ż.) z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku braku danych dla ściśle sprecyzowanej populacji docelowej pacjentów, kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bayer Sp. z o.o.*

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci ( $\geq 18$ r.ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegającą z rzutami*, [REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. pacjenci $< 18$ r.ż., z RRMS, PPMS, CIS)
Interwencja	Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 µg/ml) podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień. Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL [8].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. 160 µg/m <sup>2</sup> )
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające/Placebo (BSC/PL)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progresja niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS),</li> <li>○ potwierdzona progresja niepełnosprawności,</li> <li>○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7);</li> <li>○ progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;</li> <li>○ punkty w skali EDSS;</li> </ul> </li> <li>▪ Aktywność rzutowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ARR – roczny wskaźnik rzutów,</li> <li>○ czas do wystąpienia pierwszego rzutu,</li> <li>○ umiarkowane lub ciężkie rzuty,</li> <li>○ nie wystąpienie rzutu;</li> </ul> </li> <li>▪ Zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zmniejszenie/zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI,</li> <li>○ nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem;</li> </ul> </li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie;</li> <li>▪ Jakość życia (SIP, MSQLI);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utrata pacjentów z badania / leczenia,</li> <li>▪ Zgony,</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ Zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ Ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS)</li> <li>▪ Parametry laboratoryjne i życiowe.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku)
Typ badań	<p><u>Analiza główna:</u> badania randomizowane RCT**;</p> <p><u>Przegląd badań wtórnych:</u> opublikowane przeglądy systematyczne.</p>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^^;</li> <li>• Publikacja w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	Inne

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; CIS – klinicznie izolowany zespół; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke’go; ARR – roczny wskaźnik rzutów; MRI – obrazowanie magnetycznym rezonansem; BDI – skala depresji Becka; MADRS – skala depresji *Montgomery Asberg*; SIP (ang. *Sickness Impact Profile*); MSQLI (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*); RCT – badanie z randomizacją i grupą kontrolną

^ W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana tj. populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez);

\*\* W ramach uzupełnienia danych dotyczących włączonych badań RCT dla populacji docelowej włączano również analizy *post-hoc*;

^^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Ponadto, brano pod uwagę możliwość uzupełnienia wyników analizy na podstawie nieopublikowanych danych nadesłanych przez Firmę Zlecającą;

W niniejszym przeglądzie systematycznym zostaną również uwzględnione dodatkowe badania/dane oceniające rekombinowany interferon beta-1b (Betaferon®) niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia:



- **Efektywność kliniczna interferon beta-1b** na podstawie faz przedłużonych badań RCT (badania typu *extension*);
- **Dodatkowa analiza efektywności praktycznej** – badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*, RWD): prospektywne oraz retrospektywne badania obserwacyjne, bazy danych, w tym rejestry pacjentów.
- **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:**
  - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Betaferon®;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO *Uppsala Monitoring Centre*;
  - dane pochodzące z dodatkowych badań (np. bez randomizacji) zawierających istotne informacje na temat bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z Firmą Zlecającą analizę.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Betaferon® (interferon beta-1b) w leczeniu pacjentów dorosłych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegającą z rzutami, którzy spełniają szczegółowe kryteria populacyjne, stanowiące zarazem kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*,

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 12.1 „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu z 2015 r. przeprowadzono w okresie od 23.01.2015 r. do 26.02.2015 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach aktualnej wersji raportu przeprowadzono w okresie od 27.01.2020 do 28.01.2020. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ( [REDACTED] )

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 5 badań wtórnych w postaci przeglądów systematycznych spełniające kryteria włączenia.

Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS, zostaną przedstawione w rozdziale 2 (Opublikowane przeglądy systematyczne) oraz częściowo w rozdziale 6 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań nieopublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków ( [REDACTED] )



Data wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu z 2015 r. przeprowadzono w okresie od 23.01.2015 r. do 26.02.2015 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach aktualnej wersji raportu przeprowadzono 27-28.01.2020 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 12.1 „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych”.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków ( [REDACTED] ) którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

### 1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano dwa rejestry badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz *clinicaltrialsregister.eu* ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*betaferon*”, „*betaseron*”, „*extavia*”, „*beta-IFN-1b*”, „*interferon beta 1b*” (*betaferon OR betaseron OR extavia OR beta-IFN-1b OR interferon beta 1b*).

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie: 200 rekordów (96 rekordów w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 104 rekordy w bazie *clinicaltrialsregister.eu*).

W poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie betaferonu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, odnalezionych w obu przeszukanych rejestrach.

Tabela II. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie betaferonu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (stan na 10.01.2020 r.)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status	Wyniki
<b>NCT01436838</b>	<i>China Betaferon Adherence, Coping and Nurse Support Study</i>	Pacjenci z RRMS lub SPMS	Interferon beta-1b (Betaseron)	Badanie obserwacyjne	Zakończone ( <i>completed</i> )	-

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status	Wyniki
NCT01235455	<i>Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program - Nurse Support, Auto-injectors (POR-BetaPlus)</i>	Pacjenci z RRMS lub SPMS	Interferon beta-1b (Betaseron)	Badanie obserwacyjne	Zakończone (completed)	-
NCT00873340	<i>Physical Disability in Patients Treated With Betaferon</i>	Pacjenci z pierwszym ogniskiem demielinizacyjnym sugerującym MS, pacjenci z RRMS, SPMS lub PPMS	Interferon-1beta (Betaseron)	Badanie obserwacyjne	Zakończone (completed)	-
NCT00370071 / EudraCT Nr: 2014-004613-93	<i>Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis</i>	Pacjenci z RRMS lub SPMS	Interferon beta-1b (Betaseron)	Badanie nierandomizowane, 3 fazy, open-label	Zakończone (completed)	TAK
NCT00313976	<i>Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS)</i>	Pacjenci z SPMS	Interferon beta 1b (w dwóch różnych dawkach)	RCT, 3 fazy	Wstrzymane (withdrawn)	-

Spośród wszystkich zestawionych w tabeli badań zestawionych, wyniki były dostępne tylko dla 1 próby klinicznej. (NCT00370071/ EudraCT Nr: 2014-004613-93). Nie zostały jednak przedstawione z uwagi na fakt, iż w badaniu analizowano łącznie pacjentów z RRMS oraz SPMS.

### 1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i (lub) odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

## 1.6. Ocena jakości danych

### 1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i (lub) przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na



uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę NICE do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for Case series*) [9] oraz AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [10].

Ocena wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 12.4.

### 1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.7. Analiza ilościowa

### 1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2007*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 11, 17, 18].

### 1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

#### 1.7.1. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

#### 1.7.2. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*) lub jako mediany dni do wystąpienia danego efektu. Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów

końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość  $p$ ).

## 1.8. Metaanaliza statystyczna

### 1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki  $Q$  Cochran oraz  $I^2$  [4, 12]. Statystyka  $Q$  pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie



heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i (lub) małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i (lub) metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 13].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

### 1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pól zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ , to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE,
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 27-28.01.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”)<sup>2</sup>.

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 przeglądów systematycznych (*Rae-Grant 2018* [42], *Melendez-Torres 2017* [43], *La Mantia 2012/2013* [44], *Nikfar 2010* [45], *Filippini 2013* [46], *Moses 2008* [63], *Brandes 2009* [7], *Zintzaras 2012* [100], *Butler 2015* [1]), z których **5 przeglądów systematycznych** zostało uwzględnionych w niniejszym raporcie HTA:

1. **Rae-Grant 2018** [42]: Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. *Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Neurology, 2018;90:789-800;*
2. **Melendez-Torres 2017** [43]: Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X et al. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT 2017 VOL. 21 NO. 52;*
1. **Filippini 2013** [46]: Philippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC et al.: *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;*
2. **La Mantia 2012/2013** [44]: La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G et al.: *Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012, 1: CD005181; La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di PC, Ebers G, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013, 84: 420-426;*
3. **Nikfar 2010** [45]: Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. *A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. Clin Ther 2010, 32(11): 1871-1888.*

W analizowanych przeglądach oceniano efektywność kliniczną rekombinowanego interferonu beta-1b w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne

<sup>2</sup> Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu z 2015 r. przeprowadzono w okresie od 23.01.2015 r. do 26.02.2015 r.

ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.3.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

**Tabela 2. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych**

Przeгляд systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych		
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej		Badania dotyczące INFB-1b włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z analizy głównej (wraz z powodem wykluczenia)
	<i>EU-SPMS 1998</i>	<i>NA-SPMS 2004</i>	
<i>Rae-Grant 2018 [42]</i>	x	x	-
<i>Melendez-Torres 2017 [43]</i>	x	x	-
<i>La Mantia 2012/2013 [44]</i>	x	x	-
<i>Nikfar 2010 [45]</i>	x	x	<i>INFB Multiple Sclerosis Study Group 1993 – nieadekwatna populacja</i>
<i>Filippini 2013 [46]</i>	x	x	-

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym;

W analizie głównej niniejszego raportu uwzględniono pierwotne, opublikowane badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej – interferonu beta-1b z BSC/PL, a zatem włączono takie opublikowane badania kliniczne jak (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych): *European Study Group 1998 (EU-SPMS 1998)* oraz *North American SG 2004 (NA-SPMS 2004)*. Ponadto, w ramach efektywności klinicznej interferonu beta-1b na podstawie faz przedłużonych badań RCT uwzględniono wyniki fazy *extension* do badania *EU-SPMS* na podstawie pełnotekstowej publikacji *Kuhle 2016 [28]*. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej opiera się na wynikach dwóch badań oceniających efektywność praktyczną interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS: *Barcutean 2018/2019 [29, 30]* oraz *Rio 2007 [31]*, a w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b uwzględniono badanie kliniczne: *Li 2014 [39, 40]* oraz *La Mantia 2006 [41]*.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną interferonu beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.



Tabela 3. Tabularyczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych\*

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																								
<p><b>Rae-Grant 2018 [42]</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Merz Pharmaceuticals</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Przegląd dowodów dotyczących rozpoznania, zmiany oraz zaprzestania terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT) u dorosłych pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem (CIS), postacią nawracającą-ustępującą MS (RRMS) oraz postaciami postępującymi MS.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> do listopada 2016 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z MS w wieku <math>\geq 18</math> lat. Maksymalny wiek uczestników badania zawierał się w przedziale: 50-60 lat.</p> <p><b>Interwencja:</b> metotreksat, cyklofosfamid, kortykosteroidy, interferon-<math>\beta</math>, octan glatirameru, azatiopryna, teriflunomid, mykofenolan mofetylu, rituximab, ocrelizumab, daclizumab, mitoksantron, alemtuzumab, fingolimod, fumaran dimetylu, IV immunoglobulin, kladrybina.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ARR, roczny wskaźnik rzutów, nowa zmiana w obrazach T2-zależnych w MRI, progresja choroby w czasie trwania badania.</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: przeglądy systematyczne;</li> <li>• przeszukiwane bazy: Medline, CENTRAL, EMBASE;</li> <li>• słowa kluczowe: brak danych;</li> <li>• kryteria wykluczenia: brak danych.</li> </ul>	<p><b>Wyniki:</b> Do przeglądu <i>Rae-Grant 2018</i> włączono dane pochodzące z 20 przeglądów systematycznych (Cochrane) (uwzględniające wyniki 70 RCTs) i dodatkowo 73 pełnotekstowe publikacje. Należy podkreślić, iż wyniki uzyskane w ramach niniejszego przeglądu stanowiły podstawę do wydania wytycznych klinicznych <i>American Academy of Neurology</i>.</p> <p>W poniżej tabeli zaprezentowano wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności klinicznej Betaseronu (oceniana interwencja) względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia rzutu choroby po 2 latach u pacjentów z SPMS. Metaanaliza została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań pierwotnych: <i>EU-SPMS 1998</i> (publikacja <i>Kappos 1998</i>) i <i>NA-SPMS 2004</i> (publikacja <i>Paritich 2004</i>).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wynik metaanalizy: INFB-1b vs PL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rzut choroby (po 3 latach)</td> <td>RR=0,84 (95% CI: 0,75; 0,93)</td> </tr> <tr> <td>ARR</td> <td>MD*=-0,16 (95% CI: 0,02; 0,29)</td> </tr> <tr> <td>Odszetek pacjentów z progresją niepełnosprawności po 3 latach</td> <td>RR=0,85 (95% CI: 0,71; 1,02)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski:</b> INFB-1b podawany podskórnie co drugi dzień wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do placebo w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia rzutu choroby po 3 latach oraz zmniejszenia rocznego wskaźnika rzutów u pacjentów z SPMS (wysoki stopień pewności). Nie wykazano natomiast wyższej skuteczności INFB-1b w porównaniu do PL w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji niepełnosprawności po 36 miesiącach.</p>	Punkt końcowy	Wynik metaanalizy: INFB-1b vs PL	Rzut choroby (po 3 latach)	RR=0,84 (95% CI: 0,75; 0,93)	ARR	MD*=-0,16 (95% CI: 0,02; 0,29)	Odszetek pacjentów z progresją niepełnosprawności po 3 latach	RR=0,85 (95% CI: 0,71; 1,02)																
Punkt końcowy	Wynik metaanalizy: INFB-1b vs PL																										
Rzut choroby (po 3 latach)	RR=0,84 (95% CI: 0,75; 0,93)																										
ARR	MD*=-0,16 (95% CI: 0,02; 0,29)																										
Odszetek pacjentów z progresją niepełnosprawności po 3 latach	RR=0,85 (95% CI: 0,71; 1,02)																										
<p><b>Melendez-Torres 2017 [43]</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme</p> <p><b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności klinicznej i kosztowej interferonu beta i octanu glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny i ocena ekonomiczna.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> styczeń – luty 2016 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMS, SPMS i CIS;</p> <p><b>Interwencja:</b> interferon beta (INFB-1a, pegylowany INFB-1a, INFB-1b), octan glatirameru; placebo + BSC lub placebo (komparator)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> wskaźnik rzutów, progresja choroby do MS (w przypadku pacjentów z CIS), ciężkość rzutu, niepełnosprawność (w tym mierzona za pomocą EDSS), objawy MS (zmęczenie, zaburzenia poznawcze i zaburzenia widzenia), brak aktywności choroby, śmiertelność, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), AEs związane z leczeniem, przerwanie leczenia z powodu AEs, dyskontynuacja leczenia z powodu utraty skuteczności związanej z pojawieniem się przeciwciał neutralizujących (ang. <i>neutralising antibody</i>, NAB).</p>	<p><b>Wyniki:</b> W poniżej tabeli zaprezentowano wyniki badań pierwotnych (<i>EU-SPMS 1998</i>, <i>NA-SPMS 2004</i>) oraz wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności klinicznej INFB-1b względem placebo w populacji pacjentów z SPMS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>EU-SPMS 1998 (INFB-1b vs PL)</th> <th>NA-SPMS 2004 (INFB-1b vs PL)</th> <th>Wynik metaanalizy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</td> <td>RR=0,74 (95%CI: 0,65; 0,83)</td> <td>RR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75)</td> <td>RR=0,71 (95% CI: 0,63; 0,79)</td> </tr> <tr> <td>Czas do wystąpienia pierwszego rzutu</td> <td>644 dni vs 403 dni (p=0,003)</td> <td>1 051 dni vs 487 dni (p=0,01)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ciężkość rzutu (% pacjentów, u których wystąpił umiarkowany lub ciężki rzut/ ARR)</td> <td>43,6% vs 53,1% (p=0,0083)</td> <td>ARR: 0,10 vs 0,19 (p=0,022)</td> <td>21% vs 30% (p=0,012)</td> </tr> <tr> <td>Odszetek pacjentów leczonych steroidami</td> <td>53,6% vs 67,9% (p&lt;0,0001)</td> <td>37% vs 46% (p=0,023)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Progresja niepełnosprawności</td> <td>45,3% vs 53,9% (p=0,031)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (INFB-1b vs PL)	NA-SPMS 2004 (INFB-1b vs PL)	Wynik metaanalizy	Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	RR=0,74 (95%CI: 0,65; 0,83)	RR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75)	RR=0,71 (95% CI: 0,63; 0,79)	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	644 dni vs 403 dni (p=0,003)	1 051 dni vs 487 dni (p=0,01)	-	Ciężkość rzutu (% pacjentów, u których wystąpił umiarkowany lub ciężki rzut/ ARR)	43,6% vs 53,1% (p=0,0083)	ARR: 0,10 vs 0,19 (p=0,022)	21% vs 30% (p=0,012)	Odszetek pacjentów leczonych steroidami	53,6% vs 67,9% (p<0,0001)	37% vs 46% (p=0,023)	-	Progresja niepełnosprawności	45,3% vs 53,9% (p=0,031)	-	-
Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (INFB-1b vs PL)	NA-SPMS 2004 (INFB-1b vs PL)	Wynik metaanalizy																								
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	RR=0,74 (95%CI: 0,65; 0,83)	RR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75)	RR=0,71 (95% CI: 0,63; 0,79)																								
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	644 dni vs 403 dni (p=0,003)	1 051 dni vs 487 dni (p=0,01)	-																								
Ciężkość rzutu (% pacjentów, u których wystąpił umiarkowany lub ciężki rzut/ ARR)	43,6% vs 53,1% (p=0,0083)	ARR: 0,10 vs 0,19 (p=0,022)	21% vs 30% (p=0,012)																								
Odszetek pacjentów leczonych steroidami	53,6% vs 67,9% (p<0,0001)	37% vs 46% (p=0,023)	-																								
Progresja niepełnosprawności	45,3% vs 53,9% (p=0,031)	-	-																								

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> RCT, przeglądy systematyczne, metaanalizy;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> <i>Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group Specialised Trials Register, MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, including the Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) and HTA database, Science Citation Index and Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science), UKCRN Portfolio Database, ClinicalTrials.gov, WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP);</i></li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> odnoszące się do populacji, interwencji i rodzaju badań;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> komparator inny niż określony, stosowanie interwencji w dawce innej niż zalecana, badania uwzględniające wyłącznie wyniki MRI, badania typu <i>before and after</i>, populacja inna niż określona, abstrakty konferencyjne, badania opublikowane w języku innym niż angielski;</li> <li>• <b>język:</b> angielski.</li> </ul>	<p><b>Wnioski:</b> Wykazano przewagę terapeutyczną INF-B-1b względem placebo w odniesieniu do ARR (wynik metaanalizy) oraz czasu do wystąpienia pierwszego rzutu, odsetka pacjentów leczonych steroidami, progresji niepełnosprawności (wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych raportowano częściej w grupie pacjentów leczonych INF-B-1b, w porównaniu do grupy placebo.</p>	<p><b>Wnioski:</b> Wykazano przewagę terapeutyczną INF-B-1b względem placebo w odniesieniu do ARR (wynik metaanalizy) oraz czasu do wystąpienia pierwszego rzutu, odsetka pacjentów leczonych steroidami, progresji niepełnosprawności (wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy). Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych raportowano częściej w grupie pacjentów leczonych INF-B-1b, w porównaniu do grupy placebo.</p>
<p><b>La Mantia 2012/2013 [44]</b> <b>Źródło finansowania:</b> The Cochrane Collaboration <b>Podtyp badania:</b> /A</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności interferonu beta-1a i beta-1b w porównaniu z placebo w leczeniu wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego dotycząca redukcji pacjentów doświadczających progresji niepełnosprawności</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z SPMS; pacjenci ze zdiagnozowanym MS zgodnie z kryteriami Posera, Mc Donalda lub Polimana z wykluczeniem chorych na pierwotne progresywne MS;</p> <p><b>Interwencja:</b> rekombinowane interferony beta z placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> 1) proporcja pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności i zaburzenia funkcji poznawczych po 2 i 3 latach leczenia; progresja niepełnosprawności została zdefiniowana jako utrzymujący się przez 6 miesięcy wzrost oceny</p>	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego <i>La Mantia 2012/2013</i> dotyczyły porównania interferonów beta-1a i beta-1b (oceniama interwencja) z placebo w leczeniu pacjentów z SPMS. Z uwagi na brak danych przedstawionych dla porównania INF-1b vs PL, zdecydowano się przedstawić wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej interferonu <math>\beta</math> względem wybranego placebo, czyli zastosowania INF-B-1a i INF-1b względem placebo (<i>Andersen 2004, Cohen 2002, North American SG 2004, SPECTRIMS 2001, The European SG 1998</i>).</p> <p><b>Wnioski:</b> W ramach przeglądu systematycznego <i>La Mantia 2012</i> przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: (<i>Andersen 2004, Cohen 2002, North American SG 2004, SPECTRIMS 2001, The European SG 1998</i>).</p>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
<p><b>Badanie</b></p>	<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> 1995 – marzec 2009.</p>	<p>w skali EDSS <math>\geq 1</math> pkt (0,5 pkt gdy wyjściowa ocena w skali EDSS wynosiła 25,5 pkt) odnotowany podczas okresu choroby bez występujących rzutów; utrzymująca się przez 3 miesiące niepełnosprawność, niezależnie od występowania rzutów, była również akceptowana; 2) Bezpieczeństwo;</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: RCT;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> <i>The Cochrane MS Group Specialised Register</i>; <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL); MEDLINE; EMBASE; FDA; EMEA; abstract books of ECTRIMS, ACTRIMS; EFNS; ENS, AAN, ANA international meetings</li> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> „secondary progressive multiple sclerosis”; „interferon beta-1b”; „interferon beta-1b”;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> inne rodzaje publikacji niż badania RCT;</li> </ul> <p><b>język:</b> brak ograniczeń.</p>	<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Wynik metaanalizy INFs vs PL [RR (95% CI)]</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trwały wzrost (6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach</td> <td>0,98 (0,82; 1,16)</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów z wcześniejszymi rzutami</td> <td>0,90 (0,75; 1,09)</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td>Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów bez wcześniejszych rzutów</td> <td>1,05 (0,83; 1,33)</td> <td>0,70</td> </tr> <tr> <td>Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 2 latach</td> <td>0,94 (0,81; 1,08)</td> <td>0,36</td> </tr> <tr> <td>Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 3 latach</td> <td>0,88 (0,80; 0,97)</td> <td>0,011</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Ocena profilu bezpieczeństwa:</b> W przypadku przeglądu <i>La Mantia 2012</i> autorzy publikacji analizowali dwa punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, które były analizowane dla populacji i interwencji zgodnej z założonym w niniejszej analizie PICO. Były to: wystąpienie alergii/wysypki oraz reakcje w miejscu podania leku. W przypadku alergii/wysypki, parametr RR nie wykazał istotności statystycznej: 1,57 (95% CI: 0,99; 2,48), p=0,055. Z kolei w przypadku reakcji w miejscu podania, wykazano bardzo silny związek między interwencją i punktem końcowym: RR: 3,84 (95% CI: 3,11; 4,74), p&lt;0,00001. Parametr RR wskazuje w tym przypadku, że ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania leku w grupie eksperymentalnej jest prawie 4 razy większe od ryzyka w grupie kontrolnej.</p> <p><b>Wnioski:</b> Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano ogólnej korzyści klinicznej interferonów w stosunku do placebo w przypadku hamowania rozwoju niepełnosprawności fizycznej u chorych z SPMS, jednakże istotny statystycznie wynik (p=0,011) otrzymano dla ryzyka wystąpienia trwałego wzrostu oceny w skali EDSS (utrzymującego się 3 miesiące), które po 3 latach wyniosło w grupie stosującej terapię interferonami 88% tego ryzyka w grupie kontrolnej.</p>	Punkt końcowy	Wynik metaanalizy INFs vs PL [RR (95% CI)]	Wartość p	Trwały wzrost (6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach	0,98 (0,82; 1,16)	0,79	Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów z wcześniejszymi rzutami	0,90 (0,75; 1,09)	0,28	Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów bez wcześniejszych rzutów	1,05 (0,83; 1,33)	0,70	Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 2 latach	0,94 (0,81; 1,08)	0,36	Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 3 latach	0,88 (0,80; 0,97)	0,011
Punkt końcowy	Wynik metaanalizy INFs vs PL [RR (95% CI)]	Wartość p																			
Trwały wzrost (6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach	0,98 (0,82; 1,16)	0,79																			
Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów z wcześniejszymi rzutami	0,90 (0,75; 1,09)	0,28																			
Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów bez wcześniejszych rzutów	1,05 (0,83; 1,33)	0,70																			
Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 2 latach	0,94 (0,81; 1,08)	0,36																			
Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 3 latach	0,88 (0,80; 0,97)	0,011																			
<p><b>Nikfar 2010</b> [45]</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak</p> <p><b>Podtyp badania:</b> /A</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a i beta-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego i zbadanie różnic efektywności w zależności od typu stosowanego interferonu i postaci MS;</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z meta analizą;</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS;</p> <p><b>Interwencja:</b> INFs, placebo;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> liczba osób z co najmniej jednym rzutem choroby i średnia zmiana w skali EDSS;</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• typ badania: RCT;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> <i>PubMed</i>; <i>Scopus</i>; <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>;</li> </ul>	<p><b>Wynik metaanalizy INFs vs PL [RR (95% CI)]</b></p> <p>1,11 (0,79; 1,55)</p>																		

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski									
	<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> 1966-2010.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>słowa kluczowe:</b> "multiple sclerosis", "MS", "IFN-beta";</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> brak grupy placebo; brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, badania opierające się wyłącznie o MRI;</li> </ul> <p><b>język:</b> tylko angielski.</p>	<p><b>RR dla co najmniej jednego rzutu choroby – wynik dla INFB-1b</b></p> <p>0,93 (0,75; 1,14)</p> <p><b>Wnioski:</b> Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano korzyści klinicznej interferonów w stosunku do placebo w przypadku zapobiegania rzutom choroby u osób z SPMS.</p>									
<p><b>Filippini 2013</b> [46] <b>Źródło</b> <b>finansowania:</b> The Cochrane Collaboration <b>Podtyp badania:</b> IA</p>	<p><b>Cel:</b> Oszacowanie względnej skuteczności i akceptacji interferonu beta-1b (Betaseron), interferonu beta-1a (Rebif i Avonex), octanu glatirameru, natalizumabu, mitoksantronu, metotreksatu, cyklofosfamidu, azatiopryny, i długoterminowych kortykosteroidów w porównaniu z placebo lub innym środkiem czynnym stosowanym u pacjentów z SM oraz utworzenie rankingu terapii w zależności od ich skuteczności i wywoływanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> przegląd systematyczny z meta analizą sieciową.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniami:</b> najaktualniejsze wyszukiwanie: luty 2012</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym MS; wyodrębnione wyniki dotyczą jedynie wskazanej populacji (SPMS);</p> <p><b>Interwencja:</b> INFs, octan glatirameru, natalizumab, mitoksantron, metotreksat; cyklofosfamid, azatiopryna, dożylnie immunoglobuliny, kortykosteroidy, placebo;</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> odsetek osób, u których wystąpiły rzuty choroby w okresie 12, 24 lub 36 miesięcy po randomizacji lub na koniec badania; odsetek osób, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności po 24 lub 36 miesiącach po randomizacji lub na koniec badania;</p> <p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>typ badania:</b> RCT oraz badania typu <i>open-label</i>;</li> <li>• <b>przeszukiwane bazy:</b> the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, and the Food and Drug Administration (FDA) reports;</li> <li>• <b>kryteria wykluczenia:</b> badania z okresem <i>follow-up</i> krótszym niż 6 miesięcy, badania nierandomizowane oraz <i>quasi-randomizowane</i>;</li> </ul> <p><b>język:</b> brak ograniczeń.</p>	<p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny skuteczności dla pacjentów z SPMS porównującej INFB-1b vs PL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Przybliżone ryzyko względne vs PL [%]</th> <th>Wynik metaanalizy INFB-1b vs PL [OR (95% CI)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progresja niepełnosprawności po 36 miesiącach</td> <td>68</td> <td>0,87 (0,57; 1,33)</td> </tr> <tr> <td>Wystąpienie ≥ 1 rzutów po 36 miesiącach trwania terapii</td> <td>78</td> <td>0,71 (0,56; 0,90)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ponadto w przeglądzie <i>Filippini 2013</i> uwzględniono wyniki dotyczące bezpieczeństwa tj. przerwanie badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Obliczony dla tego punktu końcowego parametr OR wyniósł 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22), nie wykazano zatem znamienności statystycznej.</p> <p><b>Wnioski:</b> Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano korzyści klinicznej interferonu beta-1b w stosunku do placebo w przypadku zapobiegania progresji choroby u osób z SPMS. Wyniki metaanalizy wskazują jednak, że szansa wystąpienia ≥ 1 rzutu po 36 miesiącach trwania terapii w grupie leczonej interferonem jest istotna statystycznie i wynosi 71% tej szansy w grupie PL.</p>	Punkt końcowy	Przybliżone ryzyko względne vs PL [%]	Wynik metaanalizy INFB-1b vs PL [OR (95% CI)]	Progresja niepełnosprawności po 36 miesiącach	68	0,87 (0,57; 1,33)	Wystąpienie ≥ 1 rzutów po 36 miesiącach trwania terapii	78	0,71 (0,56; 0,90)
Punkt końcowy	Przybliżone ryzyko względne vs PL [%]	Wynik metaanalizy INFB-1b vs PL [OR (95% CI)]										
Progresja niepełnosprawności po 36 miesiącach	68	0,87 (0,57; 1,33)										
Wystąpienie ≥ 1 rzutów po 36 miesiącach trwania terapii	78	0,71 (0,56; 0,90)										

\*Wyniki i wnioski przedstawiono wyłącznie dla populacji SPMS; \*\*P przedstawiony jako RDM (*ang. raw mean difference*) – surowa różnica średnich

### 3. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne (*EU-SPMS 1998* [19, 20, 21, 22, 23], *NA-SPMS 2004* [24, 25]), [26] z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo. Obie zidentyfikowane próby kliniczne: europejska i północno-amerykańska dotyczą populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (z EDSS: 3,0-6,5), **w których wyodrębniono również dane dla**

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) dla analizowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) u pacjentów z SPMS:
  - badanie *EU-SPMS 1998* – okres obserwacji do 3 lat;
  - badanie *NA-SPMS 2004* (metaanaliza) – okres obserwacji do 3 lat

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (w zakresie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

## 4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INTERFERONU BETA-1B Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW Z SPMS

### 4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMIT) oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące INFB-1b z PL w szerszej populacji pacjentów z SPMS: *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004*.

Wyniki badania Europejskiego zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *European Study Group on Interferon beta-1b In Secondary Progressive MS – Kappos 1998* [19], *Polman 1995* [20], *Miller 1999* [21], *Freeman 2001* [22]), które włączono do analizy. Inne publikacje do tego badania tj. *Molyneux 2001* [60], *Barkhof 2001* [2], *Brex 2001* [8], *Molyneux 2000* [61, 62], *Polman 2003* [72], *Polman 2005* [73] oraz *Inglese 2003* [40]) nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na nieadekwatne punkty końcowe. Natomiast wyniki badania północno-amerykańskiego opublikowano w postaci pełnotekstowego artykułu *The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS - Panitch 2004* [24] oraz w przeglądzie FDA (*Unger 2001*) [25] uwzględnionych w niniejszym przeglądzie. Dodatkowo odnaleziono analizy *post-hoc*: *Kappos 2004* [26] oraz *Kappos 2001* [23], które włączono do niniejszej analizy, gdyż zawierały one istotne dane z zakresu oceny skuteczności analizowanej interwencji w populacji pacjentów z SPMS

[REDAKTOWANE], celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez). Warto dodać, iż [REDAKTOWANE]

W obu włączonych badaniach: *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci, w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu *NA-SPMS 2004* była grupa otrzymująca INFB-1b w dawce 5 milionów IU, niebędąca przedmiotem niniejszej analizy. Celem badań była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa INFB-1b vs PL w 3-letnim okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę obu włączonych badań.



Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy: EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 32	Wieloośrodkowe: 35
Metodyka	typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).
	randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: INFB-1b (vs PL, przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania.
	zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i> ) względem pacjenta i oceniających lekarzy*; również badacze i sponsorzy badania byli zaślepieni w zakresie wyników przez okres trwania badania
	hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad PL w ocenie skuteczności. Wielkość próby wyznaczono na 355 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a różnica 12,5% pomiędzy grupami miała być odnotowana przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,029$ z mocą statystyczną 80% (analiza <i>interim</i> ); oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 20% utratę pacjentów z badania. Badanie przerwane wcześniej (po tym jak wszyscy pts ukończyli 2 rok badania) z uwagi na wykazaną skuteczność.
Oceniane w badaniu punkty końcowe#	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS (<math>\geq 0,5</math> pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 3 miesiące.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (używanie wózka inwalidzkiego, czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej używania wózka inwalidzkiego, potwierdzona progresja, punkty EDSS);</li> <li>• Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu);</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS (<math>\geq 0,5</math> pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Drugo-/trzecio-rzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (potwierdzona progresja, punkty EDSS);</li> <li>• Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (ARR, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu, łagodne rzuty, liczba dni spędzonych na rzutach/pacjenta, średni czas trwania rzutu/pacjenta, liczba rzutów/pacjenta);</li> </ul>

<sup>3</sup> Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce, niebędąca przedmiotem niniejszej analizy

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna objętość zmian T2, nowe aktywne zmiany);</li> <li>• Jakość życia (SIP, GEMS)&amp;;</li> <li>• Hospitalizacje (odsetek hospitalizowanych, liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta);</li> <li>• Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych);</li> <li>• Odpowiedź na leczenie&amp;&amp;;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia);</li> <li>• Przerwania badania(ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby);</li> <li>• Zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Ocena stanu psychicznego pacjenta (MADRS);</li> <li>• Parametry laboratoryjne i życiowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna powierzchnia zmian T2, nowe aktywne zmiany);</li> <li>• Jakość życia (MSQLI);</li> <li>• Ocena neuropsychologiczna (<i>Rao Brief Repeatable Battery</i>);</li> <li>• ESS (<i>Environmental Status Scale</i>);</li> <li>• Hospitalizacje (liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta, odsetki pacjentów na oddziale intensywnej terapii);</li> <li>• Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych, liczba terapii/pacjenta);</li> <li>• Terapia przeciwdepresyjna</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby);</li> <li>• Przerwania badania(ogółem);</li> <li>• Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane;</li> <li>• Ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, odsetek nowych pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne);</li> <li>• Parametry laboratoryjne i życiowe</li> </ul>
<p><b>Utrata pacjentów z badania</b></p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 718 pts: 360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 26 pts (7,2%) z grupy INFB-1b i 31 pts z grupy PL (8,7%).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów: Grupa INFB-1b vs PL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane/odchylenia parametrów laboratoryjnych: 5 (1,4%) vs 4 (1,1%),</li> <li>• progresja choroby: 5 (1,4%) vs 10 (2,8%);</li> <li>• zgon: 3 (0,8%) vs 1 (0,3%);</li> <li>• utrata z okresu obserwacji: 8 (2,2%) vs 4 (1,1%);</li> <li>• inne: 5 (1,4%) vs 12 (3,4%).</li> </ul> <p>Dodatkowo, 64 pts w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL przerwało wcześniej leczenie, ale ukończyło okres obserwacji.</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 939 pts: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)<sup>4</sup> oraz 308 pts do grupy PL.</p> <p>Spośród 79 pts, którzy przerwali leczenie INFB-1b z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzeń niepożądanych: 30 (9%);</li> <li>• zgonu: 4 (1%);</li> <li>• progresji choroby: 15 (5%);</li> <li>• naruszenia protokołu: 3 (1%);</li> <li>• wycofania zgody na badanie**: 22 (7%);</li> <li>• innych: 5 (2%),</li> </ul> <p>35 pts ukończyło badanie, a 44 pts (13,9%) utracono z badania.</p> <p>Spośród 75 pts, którzy przerwali leczenie PL z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzeń niepożądanych: 12 (4%);</li> <li>• zgonu: 1 (&lt;1%);</li> <li>• progresji choroby: 26 (8%);</li> <li>• naruszenia protokołu: 4 (1%);</li> <li>• wycofania zgody na badanie**: 28 (9%);</li> <li>• innych: 4 (1%),</li> </ul> <p>43 pts ukończyło badanie, a 32 pts (10,4%) utracono z badania.</p>
<p><b>Analiza ITT</b></p>	<p>Zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia oraz danych dla subpopulacji</p>	<p>Zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia</p>

<sup>4</sup> Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce , niebędąca przedmiotem niniejszej analizy

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
Źródła finansowania	Schering AG, Berlin	Berlex Laboratories, Montville NJ
Publikacje do badania/Inne źródła danych	EU-SPMS 1998 [19], Polman 1995 [20], Kappos 2001 [23], Freeman 2001 [22], Miller 1999 [21]	NA-SPMS 2004 [24] Unger 2001 [25] (przegląd FDA)
	Kappos 2004 [26]	

RCT – próba kliniczna z randomizacją; SIP – *Sickness Impact Profile*; GEMS – *global evaluation of the neurologist's perceptions of change in terms of the limitations imposed on the patient's daily activities*; MSQLI - *MS Quality of Life Inventory*; BDI - *Beck Depression Inventory*; MADRS - *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*;

^^Opracowanie danych i analiza statystyczna były przeprowadzone przez instytucję zewnętrzną;

\*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (dwa placebo w badaniu NA-SPMS 2004 nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość co odpowiadające dawkowo ramię terapeutyczne z INFB-1b); przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i terapię rzutów, a przypisani lekarze EDSS przeprowadzali standardowe testy neurologiczne; lekarze EDSS nie otrzymywali żadnych potencjalnie odślepiających informacji od lekarzy prowadzących i mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych, podczas których wszystkie potencjalne miejsca iniekcji były zasłonięte; na końcu badania pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze EDSS wypełniali kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia;

\*\*Zawierało pacjentów, utraconych w okresie obserwacji oraz brak *compliance*;

& Dane z publikacji Freeman 2001 [22];

&& Dane z publikacji Kappos 2001 [23];

#W obu badaniach wykonano oznaczenie przeciwciał neutralizujących dla interferonu beta-1b

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przeptyw pacjentów w obu włączonych badaniach.

Tabela 5. Przeptyw pacjentów w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	INFB-1b n (%)	PL n (%)	INFB-1b n (%)	PL n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	360 (100)	358 (100)	317 (100)	308 (100)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i> ) - ITT	360 (100)	358 (100)	317 (100)	308 (100)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i> )	270 (75,0)	261 (72,9)	238 (75,1*)	233 (75,7*)
Pacjenci, którzy przegrali wcześniej leczenie, ale ukończyli badanie (ang. <i>withdrew from treatment, complete follow-up</i> )	64 (17,8*)	66 (18,4*)	35 (11,0*)	43 (14,0*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i> )	26 (7,2)	31 (8,7)	44 (13,9*)	32 (10,4*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, wszystkie dane zaczerpnięte z pozostałych wymienionych wcześniej publikacji były podane celem uzupełnienia danych z publikacji głównej. W razie wykorzystania danych z publikacji dodatkowych do badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 podano odnośniki do wykorzystanych źródeł.

## 4.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*, oba badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (oba otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).



Zarówno badanie *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004*, są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Metodologicznie eksperymenty *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. W każdym z badań zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. W eksperymencie *EU-SPMS 1998* blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1, centralnie, przypisując interwencje (INFB-1b w dawce 8 milionów IU lub placebo podawane podskórnie co drugi dzień) w blokach zawierających po 6 pacjentów. Zgodnie z protokołem badania dostęp do kodu randomizacji był ściśle ograniczony. W drugim eksperymencie (*NA-SPMS 2004*) randomizację w stosunku 1:1:1 (do grup INFB-1b w dawce 8 milionów IU, INFB-1b w dawce 5 milionów IU lub placebo wszystkie podawane podskórnie co drugi dzień) przeprowadzono podobnie w schemacie blokowym po 6 chorych (schemat randomizacji wygenerowany przy użyciu programu SAS przez *Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories*). Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup. Jak wiadomo ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)).

Badanie *EU-SPMS 1998* zaplanowano na okres 36 miesięcy leczenia, z następującym 3 miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 39 miesięcy. Eksperyment przerwano wcześniej (rekomendacja *Independent Advisory Committee* po ocenie wyników prospektywnie zaplanowanej analizy etapowej skuteczności w momencie, gdy wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 2 lata; około 85% danych uwzględniono w analizie) z uwagi na wykazaną skuteczność. Trzyletnie badanie *NA-SPMS 2004* również zostało przerwane wcześniej w oparciu o wyniki analizy wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na zmianę wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego (decyzja *Independent Data and Safety Monitoring Board*; ponad 75% pts ukończyło leczenie i około 85% danych uwzględniono w analizie).

Autorzy włączonych do przeglądu badań, dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. A więc badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby. Badanie europejskie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym log-rank ( $p=0,029$ ) z mocą statystyczną 80% w zaplanowanej analizie etapowej (*interim*), uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnicy 12,5% pomiędzy INFB-1b a PL, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a oczekiwana utrata pacjentów z badania będzie wynosić 20%. Natomiast próbę północno-amerykańską zaprojektowano tak, by testem dwustronnym log-rank na poziomie  $p=0,05$  z mocą statystyczną 95% w 7-etapowej analizie *interim* uzyskać u 50% pts w grupie PL oraz u 35% pts w grupach aktywnych potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, przy oczekiwanej utracie pacjentów z badania wynoszącej 10%. Wielkości prób dla zagwarantowania ww. mocy statystycznych oszacowano po 355 pacjentów na grupę oraz po 300 pts na grupę odpowiednio w *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, i w każdym z badań zostały one osiągnięte.

We włączonych do analizy badaniach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (dwa placebo w badaniu *NA-SPMS2004* nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość co odpowiadające dawkowo ramię terapeutyczne z INFB-1b). Przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i terapię rzutów, a przypisani lekarze EDSS przeprowadzali standardowe testy neurologiczne. Lekarze EDSS nie otrzymywali żadnych informacji od lekarzy prowadzących, które mogłyby wpłynąć na zaburzenie zaślepienia oraz mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych (podczas testów wszystkie potencjalne miejsca iniekcji były zaślepięte). Na końcu badania



pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze EDSS wypełniali odpowiedni kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia.

W obu eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach INFB-1b vs PL zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998* (7,2% vs 8,7%), jak i w próbie *NA-SPMS 2004* (13,9% vs 10,4%), i była nieco większa (ok. 1,5 raza) w próbie północno-amerykańskiej (nie przekroczyła 15% próby).

W metaanalizach uwzględniono wyniki dwóch ww. badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji do 3 lat (wszyscy pacjenci byli w badaniu przez co najmniej 2 lata).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań

### 4.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*

Badanie	<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ambulatoryjni z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako następujący po okresie RRMS okres pogorszenia niezależny od rzutów, utrzymujący się przez co najmniej 6 m-cy);</li> <li>Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż.;</li> <li>Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie;</li> <li>Stwierdzone w wywiadzie <math>\geq 2</math> rzuty lub progresja niepełnosprawności o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS w ciągu 2 przed włączeniem do badania;</li> <li>Brak rzutu lub pogorszenia neurologicznego związanego z rzutem w ciągu co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania*;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS trwającą przez co najmniej 2 lata;</li> <li>Historia <math>\geq 1</math> rzutu w wyniku którego nastąpiła progresja choroby/pogorszenie utrzymujące się przez co najmniej 6 m-cy;</li> <li>Wiek pacjentów: od 18 - 65 r.ż.;</li> <li>Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie;</li> <li>Stwierdzony w wywiadzie wzrost o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS (<math>\geq 0,5</math> punkta w przypadku pacjentów z wyjściowym EDSS 6,5 pkt) w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS);</li> <li>Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego;</li> <li>Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI;</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>Warunki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przestrzegania protokołu badania lub do ukończenia badania;</li> <li>Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy;</li> <li>Niekontrolowana klinicznie istotna choroba serca;</li> <li>Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szpiku kostnego;</li> <li>Wcześniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunomodulujących odbywające się poza zdefiniowanym terminem</li> <li>Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwzapalnego;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia systemowa z użyciem kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego w okresie 60 dni przed wizytą skryningową;</li> <li>Wcześniejsze leczenie z użyciem interferonu beta, przeciwciała monoklonalnego, kładrybiny, lub całkowitego naświetlania węzłów chłonnych;</li> <li>Zastosowanie leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, octanu glatirameru lub innego badanego leku w okresie 6 m-cy przed wizytą skryningową.</li> </ul>

Badanie	<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skłonności samobójcze w wywiadzie lub myśli samobójcze na podstawie oceny MADRS</li> </ul>	

\*Dane zaczerpnięte z publikacji *Polman 1995* [20]

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z obu prób klinicznych zostały precyzyjnie określone. W badaniu *EU-SPMS 1998* randomizacją objęto 718 pacjentów (360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL), spełniających powyższe kryteria. Natomiast w próbie klinicznej *NA-SPMS 2004* 939 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia/wykluczenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)<sup>5</sup>, 308 pts do grupy PL. W obydwu eksperymentach klinicznych pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*

Cecha populacji/parametr	<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>		<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>		
	INFB-1b	PL	INFB-1b	PL	
Liczebność, N	360	358	317	308	
Wiek, średnia w latach (SD)	41,1 (7,2)	40,9 (7,2)	46,1 (0,45 <sup>^^</sup> )	47,6 (0,46 <sup>^^</sup> )	
Płeć żeńska (K), n (%)	209* (58,1)	230* (64,2)	210 (66)	185 (60)	
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	12,8 (6,6)	13,4 (7,5)	14,6 (0,44 <sup>^^</sup> )	14,9 (0,48 <sup>^^</sup> )	
Czas od diagnozy ryzyka rzutowej postaci MS, średnia w latach (SD)	8,1 (5,6)	8,2 (6,1)	bd	bd	
Czas od wykazania dowodu na progresywny przebieg, średnia w latach (SD)	3,8 (2,7)	3,8 (3,4)	4,0 (0,19 <sup>^^</sup> )@	4,1 (0,20 <sup>^^</sup> )@	
Czas od diagnozy SPMS, średnia w latach (SD)	2,2 (2,4)	2,1 (2,2)	nd	nd	
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	5,1 (1,1)	5,2 (1,1)	5,2 (0,06 <sup>^^</sup> )	5,1 (0,07 <sup>^^</sup> )	
EDSS, n (%):	≤3,5 pkt	67 (18,6)	47 (13,1)	bd	
	4,0 – 5,5 pkt	140 (38,9)	142 (39,7)	bd	
	≥6 pkt	153 (42,5)	169 (47,2)	bd	
Brak rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania, n (%)	115 (31,9)	101 (28,2)	170 (54)	174 (56)	
Rzuty w ostatnich 2 latach przed badaniem, średnia (SE)	1,7 <sup>***</sup>		0,8 (0,06)	0,8 (0,07)	
MRI, średnia (SD)	Powierzchnia zmian T2 w mm <sup>2</sup>	26,62 (21,17)#	28,35 (22,46)##	3806 (220 <sup>^^</sup> )	4327 (235 <sup>^^</sup> )
	Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian	bd	bd	1,3 (0,33 <sup>^^</sup> )**	1,6 (0,41 <sup>^^</sup> )**

<sup>5</sup> Grupa terapeutyczna z nieadekwatną dawką, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Cecha populacji/parametr		EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
		INFB-1b	PL	INFB-1b	PL
QoL (punkty w skali SIP), średnia (SD) <sup>^</sup>	Ogółem	15,9 (9,2)	16,1 (8,8)	nd	nd
	Sfera fizyczna	18,5 (11,2)	18,7 (10,9)	nd	nd
	Sfera Psychospołeczna	12,2 (11,4)	12,0 (11,4)	nd	nd

nd – nie dotyczy; bd – brak danych; SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe; SE (ang. *standard error*) – błąd standardowy; QoL (ang. *quality of life*) – jakość życia

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\*Dotyczy oceny 54 pts w grupie INFB-1b i 55 pts w grupie PL w badaniu NA-SPMS 2004;

\*\*\*Średnia z dwóch grup podana w publikacji *Kappos 2004* [26]

<sup>^</sup>Dotyczy oceny dla 346 pts w grupie INFB-1b oraz 339 pts w grupie PL w badaniu EU-SPMS 1998 z *Freeman 2001* [22];

<sup>^^</sup>SEM

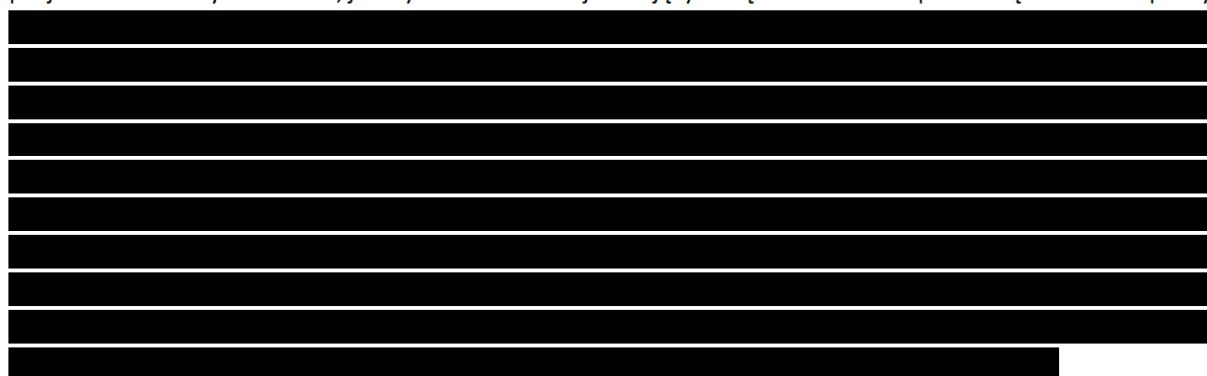
# TLV (całkowita objętość zmian) w cm<sup>3</sup> z rocznej oceny 346 pts z *Miller 1999* [21];

## TLV (całkowita objętość zmian) w cm<sup>3</sup> z rocznej oceny 344 pts z *Miller 1999* [21];

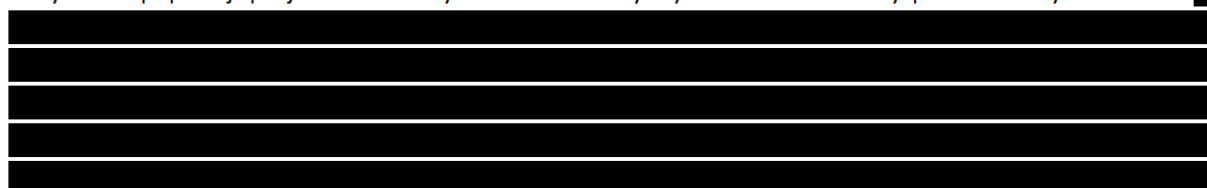
@Ocena czasu trwania SPMS w latach

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Jednak porównując charakterystyki wyjściowe pacjentów między dwoma badaniami można zauważyć, iż nieco starszych pacjentów włączono do próby amerykańskiej. A jeśli chodzi o wyjściowe cechy kliniczne pacjentów istotnym jest fakt, iż stopień zaawansowania choroby w badaniu NA-SPMS 2004 był większy względem próby europejskiej (EU-SPMS 1998). Świadczy o tym dłuższy o około 1,5 roku czas trwania choroby MS oraz nieco dłuższy czas trwania SPMS, a także większy odsetek pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania nie doznawali rzutów (ok. 55% vs ok. 30%) w próbie NA-SPMS 2004 w porównaniu do próby EU-SPMS 1998. Jednak wyjściowa liczba punktów w skali EDSS w obu badaniach była podobna (5,1- 5,2 pkt w obu ramionach terapeutycznych).

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, iż populacja uwzględniona w badaniach zawierała zarówno pacjentów z obecnymi rzutami, jak i tych bez rzutów ujawniających się w okresie 2 lat przed włączeniem do próby.



Pomimo, iż badania zaprojektowane były na nieco szerszą populację z SPMS, możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: ■



<sup>6</sup> Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.

celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami.

#### 4.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (INFB-1b vs PL) zastosowanych w badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*.

Tabela 8. Charakterystyka interwencji (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień*	wstrzyknięcia podskórne	Co najmniej 2 lata (do 3 lat); Średnia:
	PL	1 ml placebo co drugi dzień**		901 dni (INFB-1b) 892 dni (PL)
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	250 µg tj. 8 milionów IU w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień <sup>^</sup>	wstrzyknięcia podskórne	Do 3 lat; Średnia:
	PL	1 ml placebo co drugi dzień <sup>^^</sup>		998 dni (INFB-1b), 1003 dni (PL)

IU – jednostki międzynarodowe; INFB-1b – interferon beta-1b; PL – placebo;

\*Dawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 125 µg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie zwiększano dawkę do 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień;

\*\*Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tyg.;

<sup>^</sup>Dawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 62,5 µg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, a następnie zwiększano dawkę o 0,25 ml każdego tygodnia do dawki maksymalnej równej 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml co drugi dzień;

<sup>^^</sup>Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, zwiększając co tydzień objętość o 0,25 ml do 1ml podawanego co drugi dzień;

**Rozpoczęcie leczenia:** pacjenci rozpoczynali leczenie od przyjmowania niskiej dawki INFB-1b, tj. 125 µg (4 miliony IU) w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie (*EU-SPMS 1998*) oraz 62,5 µg (2 miliony IU) w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez 1 tydzień (*NA-SPMS 2004*), a następnie stopniowo zwiększano dawkę do 250 µg (8 milionów IU) w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień (w badaniu amerykańskim co tydzień zwiększano dawkę o 0,25 ml). Placebo było podawane w podobny sposób i było identyczne w wyglądzie, objętości i zawartości (poza aktywną interwencją).

Obie interwencje były podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

W razie wystąpienia nietoleralnych działań niepożądanych (AEs) lub klinicznie związanych z leczeniem odchyień w wynikach parametrów laboratoryjnych, ciąży, stosowania zakazanego leczenia lub w przypadku złamania kodu randomizacji leczenie analizowanymi interwencjami musiało zostać przerwane.

W badaniu *EU-SPMS 1998* średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (*cut-off*) wyniósł 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo. Łącznie 130 pts (64 pts w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL) przerwało leczenie, lecz zgodnie z protokołem badania byli oni poddani dalszej obserwacji. Ogółem 270 pts (75%) w grupie aktywnej interwencji oraz 261 pacjentów (72,9%) w grupie komparatora albo ukończyło 3 lata leczenia, albo było ciągle leczonych w etapowym punkcie odcięcia (*cut-off*).



W badaniu *NA-SPMS 2004* średni czas trwania okresu obserwacji wyniósł 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora (PL). Średnia dawka w grupie analizowanej interwencji wyniosła 206 µg.

W badaniu *EU-SPMS 1998* rekomendowane było zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamolu w celu zminimalizowania objawów grypopodobnych lub u pacjentów wrażliwych na zmiany temperatury ciała. Ograniczone jedynie do leczenia rzutów choroby - objawowe leczenie steroidami - było standaryzowane (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3 dni – z lub bez zmniejszenia dawek doustnych prednizonu lub prednizolonu). Podczas trwania badania pacjenci mogli podjąć maksymalnie trzy leczenia steroidami w ciągu roku.

Autorzy badania *NA-SPMS 2004* zaznaczyli, że w czasie trwania badania podczas eskalacji dawki interferonu beta 1-b dodatkowo podawano ibuprofen 400 mg, trzy razy dziennie przez pierwsze 7 tygodni, w celu zmniejszenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym lekiem oraz zminimalizowania w konsekwencji odśledzenia. Po tym czasie ibuprofen był podawany w tajemnicy przed prowadzącym neurologiem oraz pacjentem. Dozwolone było leczenie rzutów z użyciem standaryzowanej procedury (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 5 dni), które było zachowane w tajemnicy przed lekarzem prowadzącym.

#### 4.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne spełniające „poszerzone” kryteria włączenia do przeglądu – *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, w których populacja obejmowała wszystkich pacjentów z SPMS.

Kryteria włączenia do wielośrodkowych badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, choć można było odnotować pewne cechy różnicujące populacje pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym.

Proces wyłączenia pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do obu badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem lub potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS), u których ocena progresji choroby w skali EDSS wynosiła od 3 do 6,5 punktów. Pacjenci włączeni do ww. prób klinicznych mieli wcześniej postać RRMS choroby, po której odnotowano progresję (niezależną od rzutów) trwającą minimum 6 miesięcy. Do badań włączano pacjentów w wieku od 18 lat do 55 r.ż. (*EU-SPMS 1998*) oraz od 18 lat do 65 r.ż. (*NA-SPMS 2004*), wobec czego średni wiek pacjentów w badaniu *NA-SPMS 2004* był nieco wyższy w porównaniu do badania europejskiego (ok. 47 lat vs 41 lat). W obu badaniach nieznacznie przeważała płeć żeńska (58% - 66%).

Jedyną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów do badania *EU-SPMS 1998* było włączenie pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS lub wystąpienie  $\geq 2$  rzutów choroby. Natomiast do badania *NA-SPMS 2004* włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w obu badaniach. Czas trwania choroby jest o ok. 1,5 roku dłuższy w eksperymencie *NA-SPMS 2004*, co również przekłada się na czas trwania wtórnie postępującej postaci MS, który w tym badaniu wynosi ok. 4 lata. W badaniu europejskim natomiast czas od wykazania progresywnego charakteru choroby wyniósł 3,8 lat, lecz czas od diagnozy SPMS – ok. 2,2 lata. Również średnia liczba rzutów 2 lata przed włączeniem do badania była większa w badaniu *EU-SPMS 1998*. Cała populacja ujęta w badaniach obejmowała pacjentów zarówno z rzutami, jak i bez rzutów w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, jednak warto zauważyć, że odsetek pacjentów z rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat wynosił w badaniu *EU-SPMS 1998* od 71,8% w grupie PL do 68,1% w grupie INFB-1b, a w badaniu *NA-SPMS 2004*: od 44% w grupie PL do 46% w grupie INFB-1b. Wszystkie powyższe różnice wskazują na fakt, iż populacja pacjentów włączonych do badania europejskiego miała mniej zaawansowaną postać choroby w porównaniu do populacji włączonej do badania *NA-SPMS 2004*.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w okresie miareczkowania dawki: w *EU-SPMS 1998* dawka początkowa wynosiła 125 µg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie – a więc pominięto najniższą możliwą dawkę w pierwszym tygodniu badania, natomiast w próbie *NA-SPMS 2004* dawkowanie rozpoczęto od 62,5µg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwszy tydzień). Oceniane interwencje stosowano przez okres do 3 lat. W badaniu *EU-SPMS 1998* średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (*cut-off*) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo, natomiast w próbie *NA-SPMS 2004*: 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona. Obie próby kliniczne przeprowadzono na dużej populacji pacjentów (po ponad 300 pacjentów na grupę).

**Autorzy raportu HTA postanowili również przedstawić dostępne wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS, gdyż stanowią one jedyne źródło danych dodatkowych skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.**

Pomimo niewielkich różnic klinicznych (zaawansowanie choroby wśród pacjentów włączonych do badań) pomiędzy badaniami, autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnej heterogeniczności klinicznej, która mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Podjęto więc próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu eksperymentów dla porównania interferonu beta-1b vs PL w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

#### 4.6. Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach: *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- progresja niepełnosprawności:
  - czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS),
  - potwierdzona progresja niepełnosprawności,
  - czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
  - progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
  - punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa:
  - ARR - roczny wskaźnik rzutów,
  - czas do wystąpienia pierwszego rzutu,
  - umiarkowane lub ciężkie rzuty,
  - niewystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI:
  - zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI,
  - nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmocnianym gadolinem;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (*Sickness Impact Profile (SIP)*, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)*).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, [REDACTED] oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
<b>Progresja niepełnosprawności</b>				
<b>Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności*</b>	Liczba dni od wizyty wyjściowej do pierwszej zaplanowanej wizyty kwartalnej, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o $\geq 1$ punkt względem <i>baseline</i> (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5)**, wzrost potwierdzony na kolejnej wizycie 3 m-ce później <sup>^</sup> . Ocena do 33 miesiąca (w 36 m-cu potwierdzenie). Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)	Liczba dni od rozpoczęcia leczenia do pierwszej wizyty, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o $\geq 1$ punkt względem wartości wyjściowej (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), wzrost potwierdzony na dwóch kolejnych wizytach w odstępie $\geq 6$ m-cy <sup>^</sup> od pojawienia się progresji. Ocena do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>	Liczba i odsetek pacjentów z potwierdzoną (po 3 m-cach <sup>^</sup> ) progresją niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty	OR (95% CI), p	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną (po 6 miesiącach <sup>^</sup> ) progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. Dane dla populacji ITT.	OR (95% CI), p
<b>Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego</b>	Czas do wystąpienia progresji w skali EDSS $\geq 7$ punktów, Populacja ITT	Tablice przeżycia (prawdopodobieństwa niewystąpienia p.k.)	-	-
<b>Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego</b>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 7$ pkt w skali EDSS w analizowanym okresie obserwacji. Populacja ITT	OR (95% CI), p	-	-
<b>Punkty w skali EDSS</b>	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie do 3 lat. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	Średniej zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	MD (95% CI), p
Skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt.				
<b>Aktywność rzutowa</b>				
<b>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</b>	Średni roczny wskaźnik rzutów (liczba rzutów podzielona przez dni badania i pomnożona przez 365 dni) dla 3 letniego okresu obserwacji oraz dla poszczególnych lat: 1, 2,3 rok. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem oraz dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla 3 letniego okresu obserwacji. Populacja ITT.	MD (95% CI), p



Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	Rzut definiowany jako ostre lub subostre pojawienie się lub ponowne pojawienie się nieprawidłowości neurologicznych, bezpośrednio poprzedzonych stabilnym, poprawiającym się lub wolno pogarszającym się stanem neurologicznym przez 30 dni przed pogorszeniem, obecnym przez co najmniej 24h i występującym przy nieobecności gorączki, znanej infekcji lub równoległym odstawieniu steroidu		Rzut definiowany jako pojawienie się lub ponowne pojawienie się objawów neurologicznych, trwających co najmniej 48h i nie związanym z gorączką, infekcją czy odstawieniem terapii kortykosteroidowej.	
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p
Niewystąpienie rzutu	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p
Ciężkie lub umiarkowane rzuty	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>				
Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji ogółem do 3 lat oraz dla każdego roku: 1,2,3. Cała populacja, nie zachowane ITT	MD (95% CI), p, mediana	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany powierzchni zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji (do 3 lat). Cała populacja, nie zachowane ITT	mediana, p
Nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI	Średnia kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 3 roku. Odsetki pacjentów z aktywnymi zmianami i bez tych zmian dla 3 lat. Cała populacja, ITT nie zachowana. Średnia liczba nowych aktywnych zmian dla 1-6 m-cy i 19-24 m-cy w obrazie MRI wzmacnianym Gd w kohortach pacjentów z miesięcznym skanem MRI	MD (95% CI), mediana, p  OR (95% CI)  MD (95% CI), mediana, p	Średni roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian w okresie do 3 lat. Kohorta pacjentów z miesięcznym skanem MRI.	p
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
Odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie do 3 lat: - nie wystąpiła progresja <sup>^^</sup> ; -nie wystąpiły rzuty; -nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARR o co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat; -niewystąpiła progresja i rzuty; -niewystąpiła progresja i nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARRo co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat;	OR (95% CI)	-	-



Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	Populacja ITT			
<b>Jakość życia</b>				
<b>Sickness Impact Profile (SIP)</b>	Liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i psychospołecznej. Dodatkowo analiza w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła lub niepotwierdzona progresja niepełnosprawności. ITT niezachowana	MD (95% CI)	-	-
<p>Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wskaźniki zachowania. Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (<i>ambulation</i>), przemieszczanie się (<i>mobility</i>), higiena ciała i poruszanie się (<i>body care and movement</i>), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (<i>social interaction</i>), komunikowanie się (<i>communication</i>), funkcje poznawcze (<i>alertness</i>), emocje (<i>emotional behavior</i>)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (<i>sleep and rest</i>), jedzenie (<i>eating</i>), praca (<i>work</i>), prowadzenie gospodarstwa domowego (<i>home management</i>), rekreacja i czas wolny (<i>recreation and pastimes</i>)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji).</p>				
<b>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)</b>	-	-	Średnia zmiana liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych dla 3 letniego okresu obserwacji. ITT nie zachowana	MD (95% CI)

MSQLI składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:

- Health Status Questionnaire (SF-36) – 36 pozycji (0-100 punktów);
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- MOS Pain Effects Scale (PES) – 6 pozycji (6-30 pkt);
- Sexual Satisfaction Scale (SSS) – 5 pozycji (4-24 pkt);
- Bladder Control Scale (BLCS) – 4 pozycje (0-22 pkt.);
- Bowel Control Scale (BWCS) – 5 pozycji (0-26 pkt.);
- Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) – 5 pozycji (0 – 15 pkt.)
- Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- Mental Health Inventory (MHI) – 18 pozycji (0-100 pkt); (5 pozycji w wersji skróconej)
- MOS Modified Social Support Survey (MSSS) – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt).

Wyższa wartość punktów oznacza gorszą jakość życia

\*Pierwszorządowy punkt końcowy;

\*\*Odnotowanie wzrostu w skali EDSS podczas zweryfikowanego przez badacza rzutu choroby nie rozważano jako ważne, z wyjątkiem wzrostu odnotowanego po 90 dniach od wystąpienia rzutu;

^Co najmniej w odstępie 70 dni;

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Score*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej;

^^progresja definiowana w analizie jako wzrost EDSS o 2 punkty.

Analiza skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona na populacji ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Jedynie w odniesieniu do jakości życia oraz zmian w obrazie MRI ITT nie była zachowana.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

#### 4.6.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniach *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004* progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 względem wartości wyjściowej (0,5 punkta, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 punkta). Istotnym było, by progresja niepełnosprawności (wzrost punktów EDSS) utrzymywała się przez 3 miesiące (*EU-SPMS 1998*) oraz 6 miesięcy (*NA-SPMS 2004*) i nie mniej niż przez 70 dni. Jako pierwszorządowy punkt końcowy w obu próbach klinicznych oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, Przy użyciu tabeli przeżywalności oszacowano prawdopodobieństwa pozostania wolnym od progresji dla 3-miesięcznych okresów obserwacji, aż do 33 miesiąca leczenia.

#### 4.6.1.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, a także dla

populacji pacjentów z SPMS z rzutami. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu *EU-SPMS 1998* są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania w zakresie trwania badania) dla grupy INFB-1b i 549 dni (95% CI: 463; 642) dla grupy PL (40% kwantyl). Autorzy podkreślają, iż zwykle podaje się wartości dla 50% kwantylu, jednak z uwagi na brak osiągnięcia tego kwantylu przez obie grupy, wzięto pod uwagę kolejny kwantyl dla którego można było osiągnąć najdłuższy okres obserwacji. Dane w badaniu *NA-SPMS 2004* dotyczą 30% kwantylu (981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

**Tabela 10. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR) w populacji ITT; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p
<b>Populacja ITT</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,70 (0,56; 0,87)	0,0016 <sup>^</sup>
	PL	358	178 (49,8)		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	101 <sup>^</sup> (32)	0,93 (0,71; 1,22)	0,606
	PL	308	105 <sup>^</sup> (34)		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled HR = 0,79 (95% CI = 0,66; 0,93) Z test p (theta=1)=0,0052			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 2,2461 (df = 1) p = 0,1106 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 60,72%			

<sup>^</sup>wartość istotności statystycznej dla analizy dodatkowej (wymagane 2 potwierdzenia progresji choroby w skali EDSS 3 i 6 miesięcy później)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że hazard względny wykazuje znamienność statystyczną jedynie w badaniu europejskim na korzyść analizowanej interwencji HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87). W drugim badaniu nie wykazano znamienności statystycznej, ale po przeprowadzeniu metaanalizy wyników obu badań dla ocenianego punktu końcowego otrzymano wynik istotny statystycznie (p=0,0052) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo.

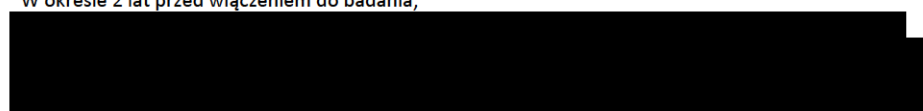
Poniżej w tabeli zebrano obliczone przez autorów publikacji *post-hoc* (*Kappos 2004*) wartości parametrów HR dla obu badań oraz policzone w wyniku metaanalizy tych badań zarówno dla populacji ITT jak i populacji pacjentów z SPMS z rzutami oraz

Tabela 11. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

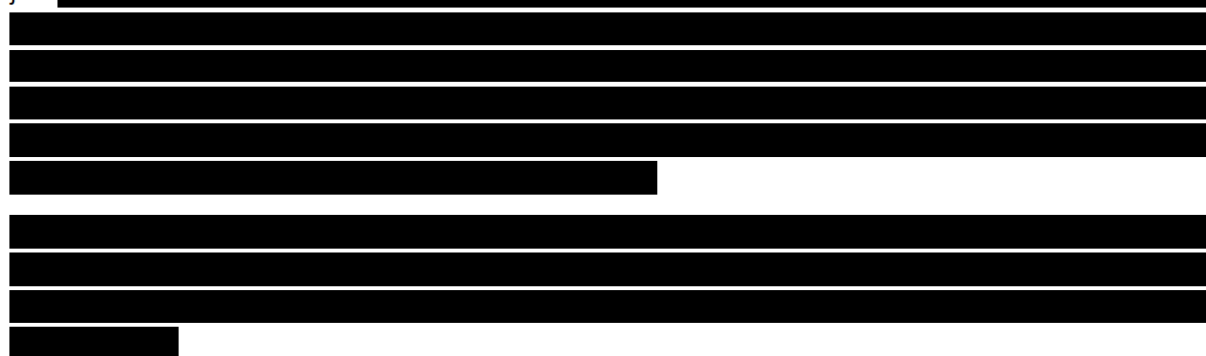
Populacja	HR (95% CI) <sup>^</sup>			p (test heterogeniczności)	p (dla meta-analazy)
	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	Metaanaliza		
ITT	0,70 (0,55; 0,88)	0,93 (0,71; 1,22)	0,79 (0,66; 0,93)	0,1123	0,0076

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z analizy *post-hoc* zaczerpnięte z publikacji *Kappos 2004* [26];

\*W okresie 2 lat przed włączeniem do badania;



Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji *Kappos 2004* wskazują, iż zarówno dla populacji ITT, jak i



#### 4.6.1.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Autorzy badań zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. W obu badaniach potwierdzona progresja niepełnosprawności była zdefiniowana jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), co było potwierdzone (w odstępie co najmniej 70 dni) – w próbie *EU-SPMS 1998* na kolejnej wizycie 3 miesiące później, a w próbie *NA-SPMS 2004* na dwóch kolejnych wizytach w okresie  $\geq 6$  miesięcy od wystąpienia progresji.

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w danym okresie obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Potwierdzona progresja niepełnosprawności						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,75 (0,60; 0,93)	0,84 (0,73; 0,96)	15 (9; 61)
	PL	358	178 (49,8)			
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	101 <sup>^</sup> (32)			
	PL	308	105 <sup>^</sup> (34)			

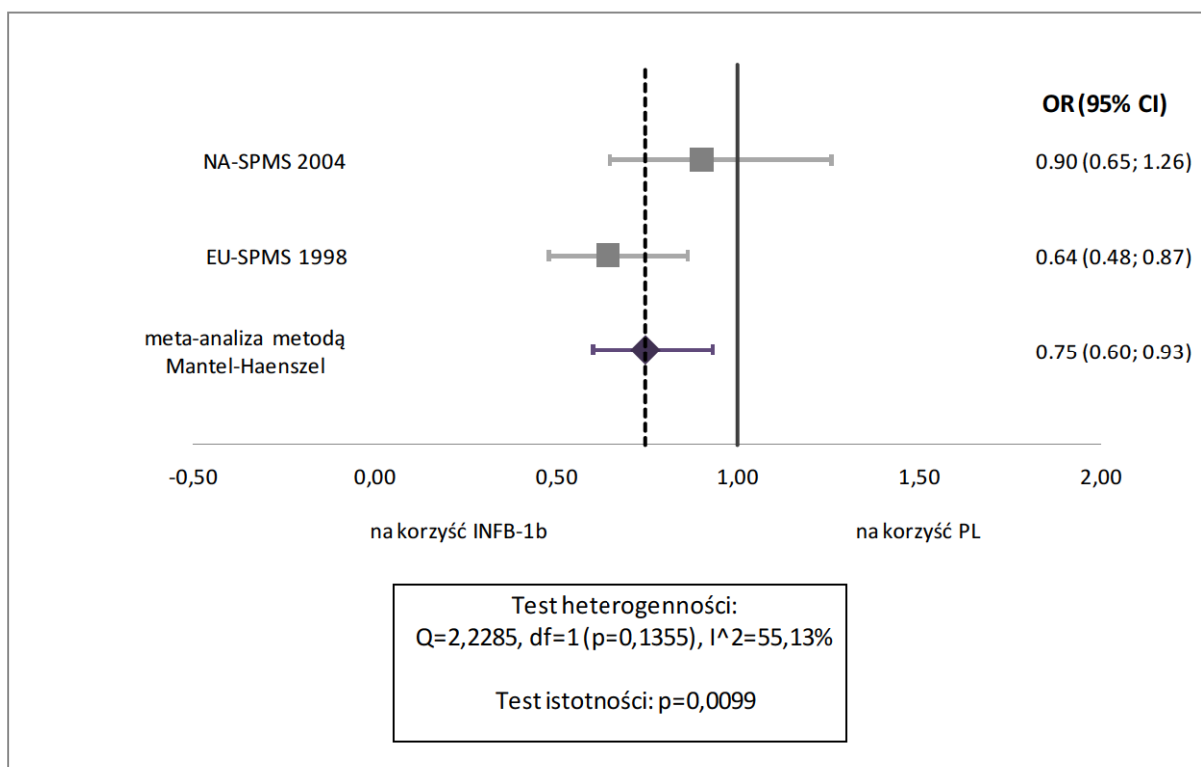
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)				
		Pooled OR = 0,75 (95% CI = 0,60; 0,93)				
		Z test p (theta=1)=0,0099				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 2,2285 (df = 1) p = 0,1355				
		I <sup>2</sup> (inconsistency) = 55,13%				

^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w badaniu europejskim odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji u pacjentów w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu z aktywną interwencją – INFB-1b (39%) w okresie do 3 lat. Jednak w drugim badaniu (*NA-SPMS 2004*) odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby są zbliżone w obu ramionach w podobnym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności dla porównania INFB-1b vs PL w okresie do 3 lat.

**Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004*)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności wynosi 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b (p=0,0099). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Dodatkowo w badaniu *EU-SPMS 1998* autorzy przedstawili również dane dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.



**Tabela 13. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania); INFB-1b vs PL ( EU-SPMS 1998)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>						
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	245	94 (38,4)	0,63 (0,44; 0,89)	0,77 (0,63; 0,94)	9 (5; 36)
	PL	257	128 (49,8)			

Na podstawie powyższych danych dotyczących populacji SPMS z rzutami odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu do grupy INFB-1b (ok. 38%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

#### 4.6.1.3. Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* prezentują również wyniki dla punktu końcowego: czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (ang. *time to becoming wheelchair-bound*), który zdefiniowano jako czas do osiągnięcia EDSS  $\geq 7$  punktów w analizowanym okresie obserwacji.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji choroby (EDSS  $\geq 7$ ) na podstawie, których obliczono czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego.

**Tabela 14. Oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji EDSS  $\geq 7$ ; INFB-1b vs PL ( EU-SPMS 1998)**

Badanie	Interwencja	N	1 rok	2 rok	3 rok
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	0,96	0,89	0,77
	PL	358	0,90	0,81	0,66
<i>Poziom istotności, p</i>			0,0129	0,0094	0,0133

Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany czas do wystąpienia punktu końcowego był znacząco opóźniony - opóźnienie do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL (różnica wykazuje znamienność statystyczną od 12 miesiąca).

#### 4.6.1.4. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Jedynie w badaniu *EU-SPMS 1998* autorzy oceniali liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem przez pacjentów wózka inwalidzkiego (EDSS  $\geq 7$ ) w analizowanym okresie obserwacji.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS $\geq$ 7); INFB-1b vs PL ( EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS<math>\geq</math>7)</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	360	60 (16,7)	0,61 (0,43; 0,89)	0,68 (0,51; 0,91)	13 (8; 50)
	PL	358	88 (24,6)			

Wynik otrzymanego ilorazu szans (OR = 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89)) wskazuje na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego w grupie INFB-1b stanowi 61% tej szansy w grupie komparatora. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

#### 4.6.1.5. Punkty w skali EDSS

Dodatkowo autorzy obu badań prezentują wyniki dla średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat.

Poniżej w tabeli zebrano dane wraz z obliczonymi wartościami MD

Tabela 16. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem *baseline* wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* [pkt]	MD (95% CI) [pkt]	p
<i>EU-SPMS 1998</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	360	0,47	-0,13 (-0,25; -0,01)	0,0299
	PL	358	0,60		
<i>NA-SPMS 2004</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	317	0,53	-0,09 (-0,46; 0,28)	0,634
	PL	308	0,62		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,13 (95% CI = -0,24; -0,01) Z test p (theta=1)=0,0268			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 0,0407 (df = 1) p = 0,8401 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0,0%			

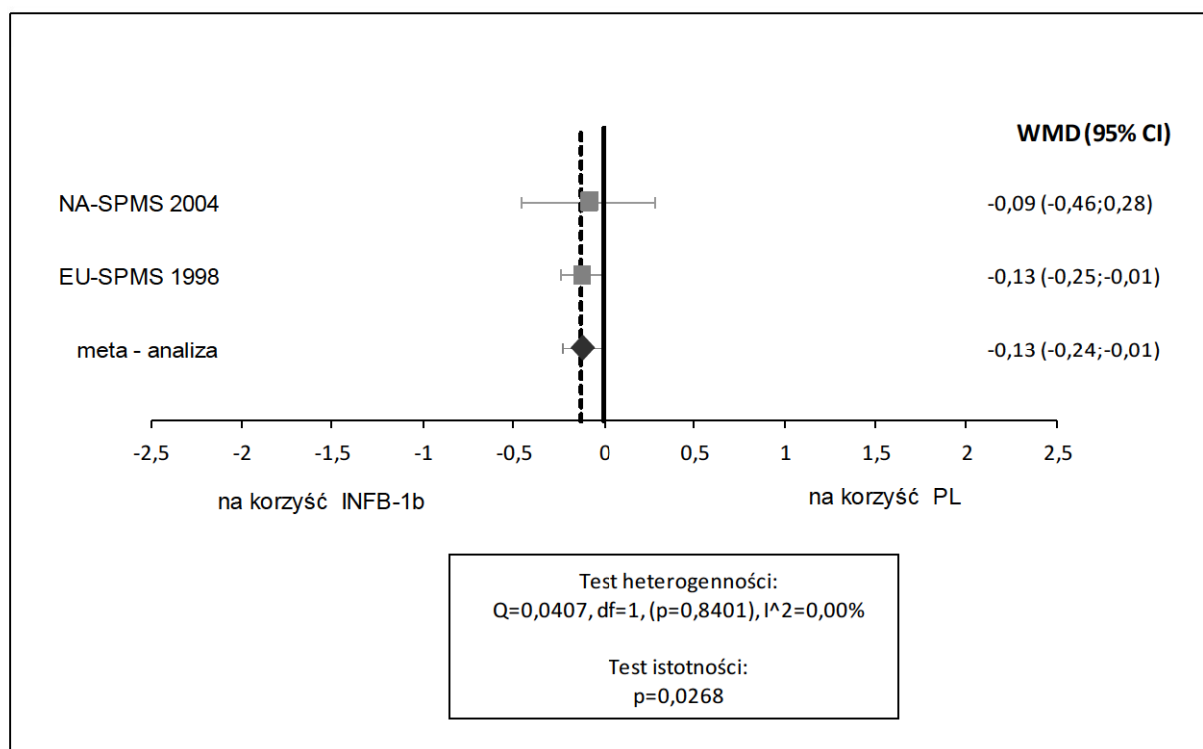
^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*zmiana względem wartości wyjściowych EDSS;

Jak można zauważyć na podstawie powyższych wyników, średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowych zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004* jest większa w grupie placebo. Istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji odnotowano jedynie w badaniu europejskim (p=0,0299).

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy dwóch włączonych prób klinicznych dla porównania INFB-1b vs PL w okresie obserwacji do 3 lat.

**Wykres 2. Metaanaliza (fixed effects WMD) średnich zmian liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowych w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienne statystycznie na korzyść INFB-1b (p=0,0268). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane Q=0,0407, df=1, p=0,8401).

#### 4.6.2. Aktywność rzutowa

W zakresie analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej autorzy włączonych prób klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) oceniali: roczny wskaźnik rzutów (ARR ang. *annual relapse rate*), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu, odsetek pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi rzutami. Ponadto autorzy próby NA-SPMS 2004 oceniali inne punkty końcowe związane z aktywnością rzutową, które z uwagi na mniejsze znaczenie nie zostały uwzględnione w analizie tj. czas trwania rzutu/pacjenta, rozkład ciężkości rzutów wśród pacjentów z rzutami, liczba rzutów przypadająca na pacjenta, liczba dni spędzonych na rzucie/pacjenta.

##### 4.6.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Autorzy obu włączonych badań przedstawili wyniki dla średniego rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ocenianego w okresie obserwacji do 3 lat ogółem. Dodatkowo w próbie europejskiej podano dane dotyczące poszczególnych ARR dla 1., 2. i 3. roku. Natomiast w próbie NA-SPMS 2004 dodatkowo przedstawiono dane dla rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów.

Poniżej w tabeli zebrano dane dla tego punktu końcowego wraz z obliczonymi średnimi różnicami końcowych ARR.

**Tabela 17. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)**

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p
	INFB-1b	360	0,44	-0,20 (-0,31; -0,09)	0,0002

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p
<i>EU-SPMS 1998</i>	PL	358	0,64		
<i>NA-SPMS 2004</i>	INFB-1b	317	0,16	-0,12 (-0,21; -0,03)	0,009
<i>(II A)</i>	PL	308	0,28		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,15 (95% CI = -0,22; -0,09) Z test p (theta=1)<0,0001			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 1,2793 (df = 1) p = 0,2580 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 21,83%			

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Jak można zauważyć na podstawie powyższych wyników, średni ARR zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004* jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL. Autorzy badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (*EU-SPMS 1998*) i o 43% (*NA-SPMS 2004*) względem placebo. Jak wiadomo z upływem czasu (wzrostem zaawansowania choroby) oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b. Dane dla ARR w kolejnych latach przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 18. Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1., 2. i 3. roku wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)

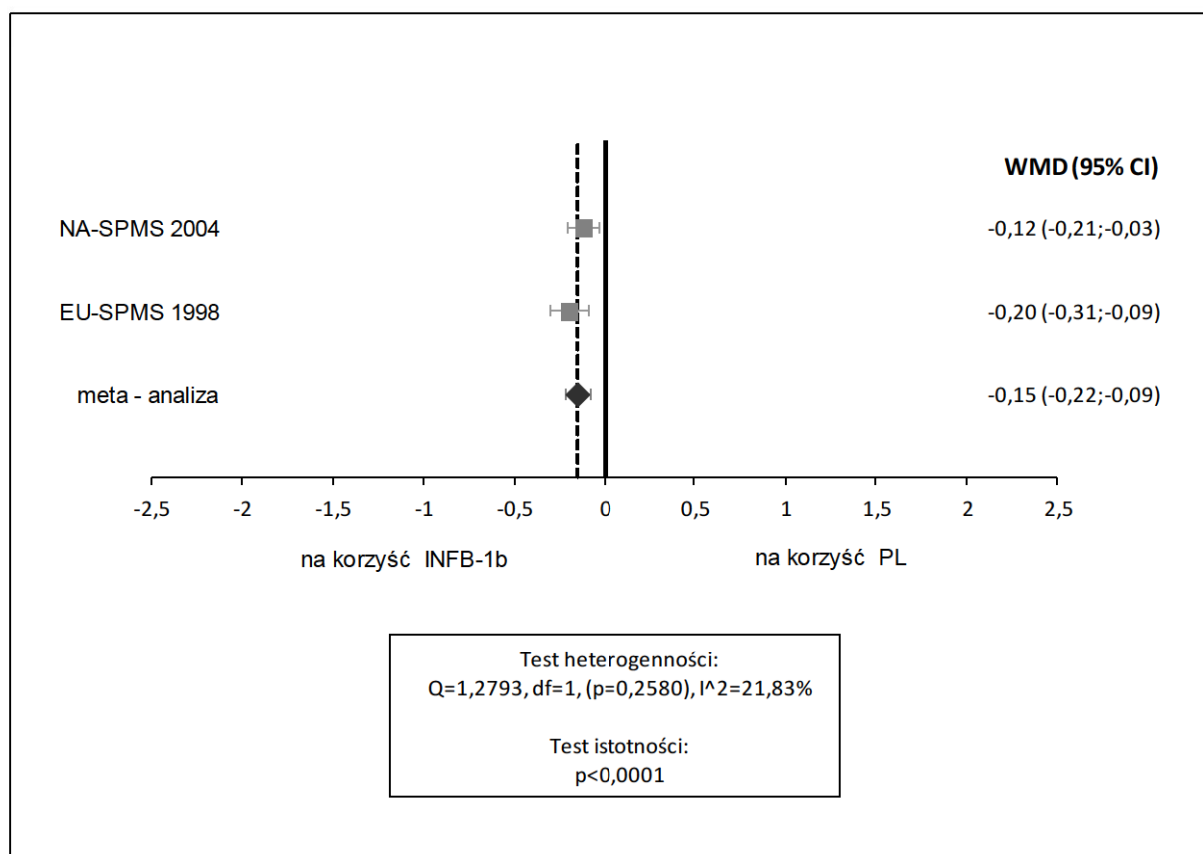
Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p
<b>1. rok</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i>	INFB-1b	360	0,57	-0,25 (-0,44; -0,06)	0,0095
<i>(II A)</i>	PL	358	0,82		
<b>2. rok</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i>	INFB-1b	360	0,35	-0,12 (-0,22; -0,02)	0,0201
<i>(II A)</i>	PL	358	0,47		
<b>3. rok</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i>	INFB-1b	360	0,24	-0,11 (-0,26; 0,04)	0,1624
<i>(II A)</i>	PL	358	0,35		

Jak widać na podstawie powyższych danych, dla pierwszego i drugiego roku otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (odpowiednio MD (1 rok) = -0,25 (95% CI: -0,44; -0,06) oraz MD (2 rok) = -0,12 (95% CI: -0,22; -0,02)), natomiast dla trzeciego roku nie odnotowano znamienności statystycznej wyniku (p=0,1624).

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników średniego ARR ogółem (z okresu obserwacji do 3 lat) dla porównania INFB-1b vs PL na podstawie dwóch włączonych badań (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*).



Wykres 3. Metaanaliza (*fixed effects WMD*) średniego rocznego wskaźnika rzutu ogółem w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych (ARR ogółem) wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienne klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane  $Q=1,2793$ ,  $df=1$ ,  $p=0,2580$ ).

Poniżej zestawiono dane dla rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów ocenianych przez lekarza z badania NA-SPMS 2004 dla 3-letniego okresu obserwacji.

Tabela 19. Średni roczny wskaźnik ciężkich lub umiarkowanych rzutów ( $ARR_{C/U}$ ) wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średni $ARR_{C/U}$	MD (95% CI)	p
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	0,10	-0,09 (-0,17; -0,01)	0,022
	PL	308	0,19		

Obliczona różnica średnich końcowych rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów wynosi -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p=0,022$ ) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b).

#### 4.6.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Zarówno w badaniu EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004 oceniano czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. W pracy NA-SPMS 2004 autorzy podają, iż wynik jest podany w postaci mediany jako czas do 30% kwantyla dla wystąpienia rzutu.

Poniżej zestawiono dane dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 20. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu wraz z podaną istotnością statystyczną; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu [dni]	p
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	644	0,0030
	PL	358	403	
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	1051	0,010
	PL	308	487	

Na podstawie danych podanych w publikacjach, w obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego rzutu był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu NA-SPMS 2004). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01).

#### 4.6.2.3. Niewystąpienie rzutu

W obu badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu (niewystąpienie rzutu) w czasie trwania badania (do 3 lat). Szczegółowe dane zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans niewystąpienia rzutu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

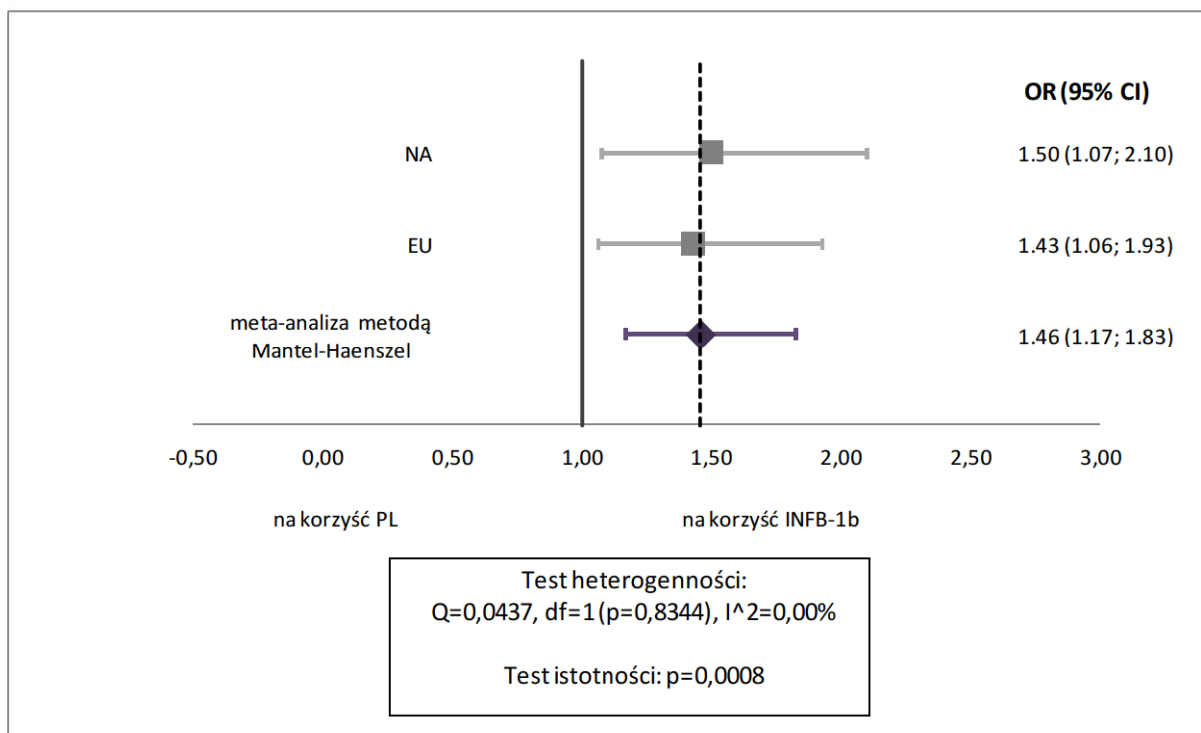
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Niewystąpienie rzutu</b>						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	166 (46,1 <sup>^</sup> )	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)
	PL	358	134 (37,4 <sup>^</sup> )			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	226 (71)			
	PL	308	192 (62)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,46 (95% CI = 1,17; 1,83) Z test p (theta=1)=0,0008				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 0,0437 (df = 1) p = 0,8344 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0,0%				

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższych danych widać, iż częstość niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat trwania badania jest istotnie większa u pacjentów w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL zarówno w badaniu europejskim (46,1% vs 37,4%), jak i w badaniu NA-SPMS 2004 (71% vs 62%).

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników dwóch włączonych badań dla niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat dla porównania INFB-1b vs PL.

Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań, iloraz szans niewystąpienia rzutu dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 1,46 (95% CI: 1,17; 1,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0008) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RB (*relative benefit*) wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

#### 4.6.2.4. Ciężkie lub umiarkowane rzuty

W badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

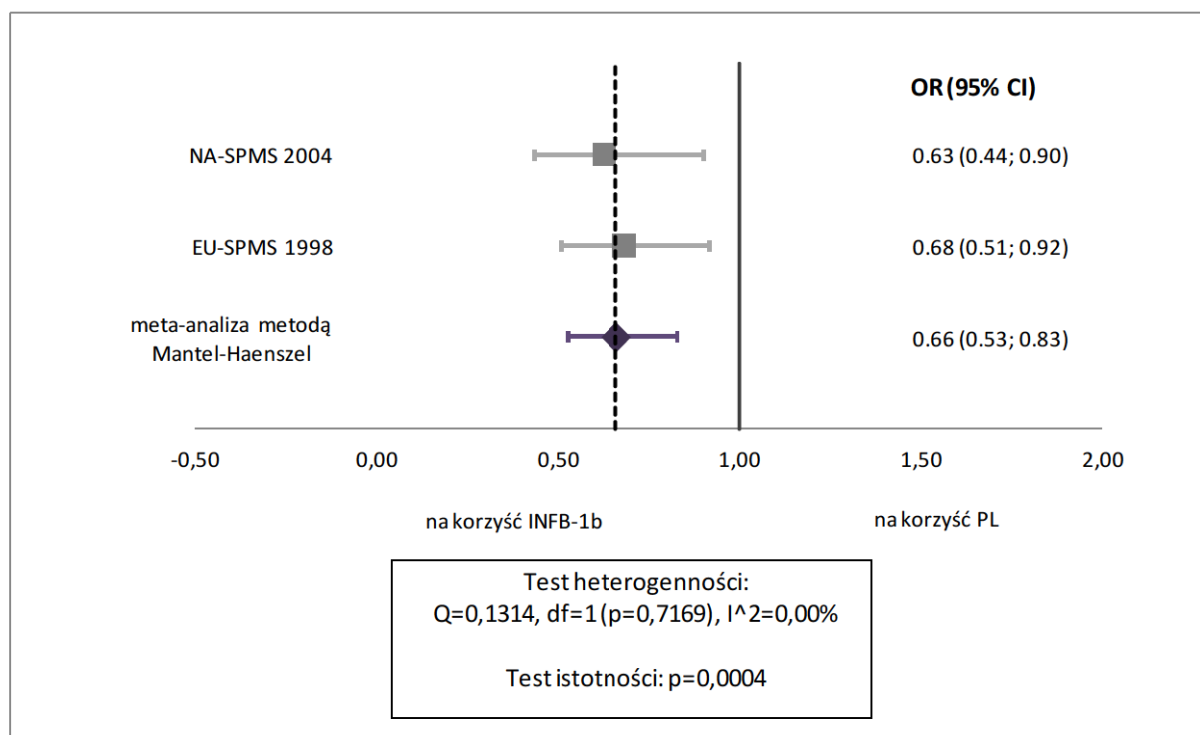
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Ciężkie lub umiarkowane rzuty</b>						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	157 (43,6)	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)
	PL	358	190 (53,1)			
NA-SPMS 2004 (III A)	INFB-1b	317	66 (21)	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)
	PL	308	91 (30)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,66 (95% CI = 0,53; 0,83) Z test p (theta=1)=0,0004				
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 0,1314 (df = 1) p = 0,7169 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0,0%				

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w analizowanym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 dla wspólnego punktu końcowego (wystąpienie ciężkich lub umiarkowanych rzutów) dla okresu obserwacji do 3 lat.

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0004) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66% analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RR (*relative risk*) wynosi 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 8; 25), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uniknąć



jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

### 4.6.3. Zmiany w obrazie MRI

W analizowanych eksperymentach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) analizowano punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI mózgu: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych względem wartości wyjściowych ocenianych rocznie oraz nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem ocenianych miesięcznie.

#### 4.6.3.1. Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI

W badaniach włączonych do niniejszego przeglądu oceniano średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości (*EU-SPMS 1998*) lub powierzchni (*NA-SPMS 2004*) zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych magnetycznego rezonansu w analizowanym okresie obserwacji (do 3 lat). Badanie MRI było dokonywane u pacjentów co roku.

Autorzy badania europejskiego odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w grupie interferonu beta-1b ( $p < 0,0001$ ). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian w obrazie T2-zależnym MRI w analizowanym okresie obserwacji (*interim analysis*).

Szczegółowe dane (*EU-SPMS 1998*) dla kolejnych rocznych ocen bezwzględnych i procentowych zmian objętości defektów (objętości zmian demielinizacyjnych, TLV) w obrazie T2 zależnym MRI względem wartości wyjściowych dla 3 lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany TLV względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Mediana**
<b>Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm<sup>3</sup>]: rok 1*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	346	-1,22 (4,19)	-2,53 (-3,20; -1,86)	-0,77
	PL	344	1,31 (4,82)		0,30
<b>Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm<sup>3</sup>]: rok 2*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (III A)	INFB-1b	346	-1,53 (5,99)	-3,83 (-4,85; -2,81)	-1,06
	PL	344	2,30 (7,58)		0,40
<b>Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm<sup>3</sup>]: rok 3*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	346	-0,61 (7,32)	-4,87 (-6,09; -3,65)	-0,73
	PL	344	4,26 (8,97)		1,79
<b>Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm<sup>3</sup>]: ostatnia wizyta*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	346	-0,73 (6,99)	-4,89(-6,09; -3,69)	-0,74
	PL	344	4,16 (8,94)		1,70
<b>Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 1*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	346	-3,71 (17,12)	-7,31 (-9,66; -4,96)	-4,94
	PL	344	3,60 (14,31)		1,64
<b>Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 2*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	346	-4,77 (24,97)	-12,54 (-16,14; -8,94)	-6,92
	PL	344	7,77 (23,31)		2,42

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Mediana**
<b>Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 3*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	346	-1,61 (25,75)	-17,62 (-22,01; -13,23)	-5,24
	PL	344	16,01 (32,68)		10,98
<b>Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: ostatnia wizyta*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	346	-2,14 (24,57)	-17,51 (-21,71; -13,31)	-5,34
	PL	344	15,37 (31,30)		9,67

\*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [21]

\*\*p<0,0001

Widoczne jest, iż w każdym roku obserwuje się redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Wszystkie obliczone na podstawie wyników europejskiego badania różnice średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych są znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem *baseline* dla ostatniej wizyty wynosi -4,89(95% CI: -6,09; -3,69), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi -17,51 (95% CI: -21,71; -13,31) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b (p<0,0001).

W badaniu *NA-SPMS 2004* przeprowadzono ocenę powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym rocznego MRI w okresie obserwacji do 3 lat. Zmiany bezwzględne i procentowe powierzchni zmian demielinizacyjnych względem wartości wyjściowych przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 24. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany powierzchni zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla okresu do 3 lat; INFB-1b vs PL (*NA-SPMS 2004*)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana	Mediana	p
<b>Bezwzględna zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [cm<sup>2</sup>]</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	317	1,07	0,04	<0,001
	PL	308	6,37	2,34	
<b>Procentowa zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [%]</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	317	5,6	0,4	<0,001
	PL	308	15,9	10,9	

Jak można zauważyć z powyższych danych w ocenie średnich zmian powierzchni defektów w obrazie T2 MRI efekt leczenia INFB-1b był znamienny. Obserwuje się istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Z uwagi na brak wartości SD (SE) i nieprecyzyjne podanie wartości p niemożliwe było dokładne obliczenie MD wraz z podaniem przedziału ufności. Jednak widać, iż różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p<0,001).

W pracy *Kappos 2004* [26] autorzy porównali wyniki obu badań dla mediany procentowej zmiany defektów (zmian demielinizacyjnych) względem wartości wyjściowych w obrazie T2-zależnym MRI. Wyniki dla porównania INFB-1b vs PL wynosiły -6,91 vs 2,96 (*EU-SPMS 1998*) oraz 0,42 vs 10,9 (*NA-SPMS 2004*). Autorzy komentują, iż leczenie interferonem beta-1b w obu próbach klinicznych było równie efektywne w zmniejszeniu się aktywności choroby w pomiarach MRI.

#### 4.6.3.2. Nowe aktywne zmiany/brak zmian w obrazie MRI

W badaniu *EU-SPMS 1998* (Miller 1999 [21]) przedstawiono kumulacyjne liczby nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 1, 2 i 3 roku.

Szczegółowe dane dla 3 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Roczna analiza MRI: kumulacyjna średnia liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich ; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana**
<b>Kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem baseline: rok 3*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	350	3,77 (7,47)	-5,05 (-6,48; -3,62)	1,5
	PL	345	8,82 (11,3)		5,0

\*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [21];

\*\*p<0,0001

Istotnie większa liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Średnia i mediana zmniejszenia liczby nowych lub powiększających się zmian w grupie INFB-1b vs PL wynosiły odpowiednio 57% i 70% podczas 3 letniego okresu obserwacji. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej wynosi -5,05 (95% CI: -6,48; -3,62) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) (p<0,0001).

W publikacji Miller 1999 podano również dane na temat odsetka pacjentów z aktywnymi zmianami i bez tych zmian dla obu grup terapeutycznych dla 3 letniego okresu obserwacji. Wszystkie dane zestawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 26. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia/niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie T2 zależnym MRI; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR/RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Aktywne zmiany w obrazie T2 MRI*</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	350	225 (64,3)	0,35 (0,24; 0,50)	0,77 (0,70; 0,84)	6 (4; 8)
	PL	345	289 (83,8)			
<b>Brak aktywnych zmian w obrazie T2 MRI*</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	350	125 (35,7)	2,87 (2,00; 4,11)	2,20 (1,67; 2,91)	6 (4; 8)
	PL	345	56 (16,2)			

\*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [21];

W badaniu europejskim obserwowano mniejsze odsetki pacjentów z aktywnymi zmianami, a więc także mniejsze odsetki pacjentów bez aktywnych zmian w obrazie T2 MRI ocenianym rocznie w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL w 3 letnim okresie obserwacji. Obliczone ilorazy szans dla ww. uzupełniających się punktów końcowych wykazały znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji. A zatem szansa wystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI mózgu w grupie INFB-1b stanowi 35% tej szansy w grupie PL. I odpowiednio szansa niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie ocenianej interwencji jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Korzyść względna braku aktywnych zmian w obrazie MRI wynosi 2,20 (95% CI: 1,67; 2,91) i wykazuje silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym i znamienność statystyczna na korzyść INFB-1b. Korzyść dla tego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest więc 2,2 razy wyższa od tej korzyści w grupie PL. Oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 8)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

W obu włączonych badaniach analizowano również nowe aktywne zmiany pojawiające się w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz 163 pts w badaniu *NA-SPMS 2004*).

Poniżej przedstawiono średnie liczby nowych aktywnych zmian w obrazie MRI dla okresu obserwacji 1-6 miesięcy oraz 19-24 miesięcy z badania *EU-SPMS 1998* oraz roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian z badania *NA-SPMS 2004* dla 3 letniego okresu obserwacji.

Tabela 27. Średnia liczba nowych aktywnych zmian w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana	p
<b>Okres obserwacji 1-6 miesięcy**</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	64	3,57 (10,24)	-6,67 (-11,02; -2,32)	0,0	<0,0001
	PL	61	10,24 (14,14)		5,0	
<b>Okres obserwacji 19-24 miesięcy**</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	64	1,55 (5,19)*	-5,53 (-8,58; -2,48)	0,0	0,0008
	PL	61	7,08 (11,05)*		2,0	
<b>Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian: 3 lata**</b>						
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	54 <sup>^</sup>	6,4	-12,30 (-20,42; -4,18)	bd	0,003 <sup>^</sup>
	PL	55 <sup>^</sup>	18,7			

\*względem 18 miesiąca;

\*\*Dane zaczerpnięte z publikacji *Miller 1999* [21];

<sup>^</sup>dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [25]

Wyniki przedstawione wcześniej zostały również potwierdzone na podstawie danych dla mniejszej kohorty pacjentów, u których wykonano miesięczne skany MRI. Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła -6,67 (95% CI: -11,02; -2,32) dla okresu od 1 do 6 miesiąca oraz -5,53 (95% CI: -8,58; -2,48) dla 19-24 miesiąca. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy odnotowali dla dwóch okresów obserwacji zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 88% kumulacyjnej liczby ciągle aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji (dane z publikacji *Miller 1999*).

W pracy post-hoc *Kappos 2004* autorzy porównali dane z włączonych do niniejszej analizy dwóch prób klinicznych, dotyczące średniej liczby nowych zmian wzmacnionych gadolinem dla okresu 1-6 miesięcy (kohorta pacjentów z często wykonywanymi skanami MRI), które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Średnia liczba i % zmniejszenie się nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia	% redukcja
<b>Okres obserwacji 1-6 miesięcy**</b>				
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	64	3,53	67%
	PL	61	10,63	
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	54 <sup>^</sup>	1,41	83%
	PL	55 <sup>^</sup>	8,40	

\*\*Dane zaczerpnięte z publikacji *Kappos 2004* [26];

<sup>^</sup>dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [25]



Jak widać, w obu eksperymentach odnotowano istotne zmniejszenie się liczby nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI wskutek leczenia interferonem beta-1b (67% i 83% odpowiednio w badaniu europejskim i amerykańskim) co potwierdza, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej. Dane dla późniejszego okresu obserwacji (19-24 miesięcy) potwierdzają utrzymywanie się tego korzystnego efektu terapii interferonem beta-1b w czasie.

#### 4.6.4. Odpowiedź na leczenie

W analizie *post-hoc* do badania *EU-SPMS 1998* (*Kappos 2001* [23]), która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby.

Poniżej w tabeli zestawiono dane zaprezentowane w publikacji *Kappos 2001* [23] dotyczące odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998* [23])**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	197 (54,7)	1,41 (1,05; 1,90)	1,19 (1,03; 1,37)	12 (7; 75)
	PL	358	165 (46,1)			
<b>Odpowiedź na leczenie: brak rzutów</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	153 (42,5)	1,30 (0,96; 1,75)	-	-
	PL	358	130 (36,3)			
<b>Odpowiedź na leczenie: brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	191 (53,1)	1,38 (1,03; 1,85)	1,18 (1,02; 1,37)	13 (7; 126)
	PL	358	161 (45,0)			
<b>Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	85 (23,6)	1,39 (0,97; 2,00)	-	-
	PL	358	65 (18,2)			
<b>Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat</b>						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	107 (29,7)	1,52 (1,08; 2,13)	1,36 (1,06; 1,76)	13 (7; 64)
	PL	358	78 (21,8)			

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż wyższe częstości odpowiedzi na leczenie (różnie definiowanej) odnotowano wśród pacjentów leczonych interferonem beta-1b w porównaniu do placebo. Obliczone ilorazy szans, które wykazały istotność statystyczną dotyczyły odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów kocowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

#### 4.6.5. Jakość życia

W obu włączonych badaniach analizowano jakość życia pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat. W badaniu *EU-SPMS 1998* analizowany punkt końcowy oceniano przy użyciu kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*) w 1. dniu oraz w 6-cio miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36. miesiącu. Natomiast w próbie klinicznej *NA-SPMS 2004* jakość życia oceniano przy użyciu specyficznego narzędzia dla analizowanego schorzenia MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) na początku badania oraz co roku, aż do jego zakończenia. W badaniu europejskim dodatkowo autorzy przedstawiają ocenę przeprowadzoną przez lekarza przy użyciu narzędzia GEMS (ang. *global evaluation of the neurologist's perceptions of change in terms of the limitations imposed on the patient's daily activities*) w celu porównania obu ocen – pacjenta i lekarza. W niniejszym raporcie nie oceniano niniejszego punktu końcowego, gdyż uznano, iż nie jest to powszechnie stosowane narzędzie do oceny jakości życia, i zostało stworzone na potrzeby europejskiego badania.

##### 4.6.5.1. Jakość życia (SIP)

W badaniu *EU-SPMS 1998* (publikacja *Freeman 2001 [22]*) autorzy przedstawiają wyniki dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*). Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wpływu postępu choroby na życie codzienne chorego (wskaźniki zachowania). Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (*ambulation*), przemieszczanie się (*mobility*), higiena ciała i poruszanie się (*body care and movement*), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (*social interaction*), komunikowanie się (*communication*), funkcje poznawcze (*alertness*), emocje (*emotional behavior*)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (*sleep and rest*), jedzenie (*eating*), praca (*work*), prowadzenie gospodarstwa domowego (*home management*), rekreacja i czas wolny (*recreation and pastimes*)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji). Wyniki przedstawiono jako liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i osobno dla sfery psychospołecznej. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła/niewystąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punktu) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki w zakresie liczby punktów ogółem, dla sfery fizycznej oraz psychospołecznej dla pierwszej i ostatniej wizyty oraz zmiany liczby punktów otrzymanych w ostatniej wizycie względem wartości wyjściowych zarówno w całej populacji (niezachowana ITT) oraz w przedstawionych powyżej subpopulacjach pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat.

**Tabela 30. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów na wyjściu i zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)**

Badanie	Interwencja	N <sub>p</sub>	Średnia		Średnia zmiana <sup>A</sup> SIP [95% CI]	MD (95% CI)
			początkowa (SD) [pkt]	N <sub>k</sub>		
<b>Punkty SIP ogółem</b>						
<i>EU-SPMS 1998 (II A)*</i>	INFB-1b	346	15,9 (9,2)	339	0,4 (8,7)	-1,40 (-2,76; -0,04)
	PL	339	16,1 (8,8)	332	1,8 (9,2)	
<b>Punkty SIP: sfera fizyczna</b>						
<i>EU-SPMS 1998 (II A)*</i>	INFB-1b	346	18,5 (11,2)	339	1,9 (11,1)	-2,00 (-3,77; -0,23)
	PL	339	18,7 (10,9)	332	3,9 (12,2)	

Badanie	Interwencja	N <sub>p</sub>	Średnia		Średnia zmiana <sup>^</sup> SIP [95% CI]	MD (95% CI)
			początkowa (SD) [pkt]	N <sub>k</sub>		
Punkty SIP: sfera psychospołeczna						
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	12,2 (11,4)	339	-0,8 (9,8)	-1,20 (-2,71; 0,31)
	PL	339	12,0 (11,4)	332	0,4 (10,1)	

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001 [22]

Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP wykazują znamienność statystyczną wyniku na korzyść interferonu beta-1b w analizowanym okresie obserwacji (3 lata) zarówno dla otrzymanej punktacji ogółem (MD = -1,40 (95% CI: -2,76; -0,04)), jak i w ocenie sfery fizycznej (-2,00 (95% CI: -3,77; -0,23)). Jedynie w ocenie sfery psychospołecznej otrzymane wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymali w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6. i 12. miesiąca (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie), a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej ocenianej w 18 miesiącu (p<0,05) (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie).

Autorzy badania europejskiego przedstawili również wyniki dla średniej zmiany liczby punktów SIP w subpopulacjach pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności oraz bez potwierdzonej progresji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 31. Ocena jakości życia wg SIP: średnia zmiana liczby punktów względem *baseline* wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych dla subpopulacji z potwierdzoną progresją i bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)**

Badanie	Interwencja	N <sub>p</sub>	Średnia zmiana SIP (SD)	MD (95% CI)
Subpopulacja pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności <sup>^</sup>				
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	132	3,4 (9,1)	-0,90 (-3,11; 1,31)
	PL	162	4,3 (10,2)	
Subpopulacja pacjentów bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności				
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	207	-1,5 (7,9)	-0,90 (-2,48; 0,68)
	PL	170	-0,6 (7,7)	

<sup>^</sup>definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punkta) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni;

\*Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001 [22]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie SIP dla subpopulacji pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności oraz bez progresji w analizowanym okresie obserwacji.

Podsumowując ocenę jakości życia na podstawie wyników z badania EU-SPMS 1998 można mówić o niewielkim lecz pozytywnym efekcie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy otrzymującej PL (uzyskana istotność statystyczna dla sfery fizycznej skali SIP w 6. i 12. miesiącu i dla ostatniej wizyty w analizie przedstawionej przez autorów publikacji). Zatem interferon beta-1b może wpływać na opóźnienie trwałego pogorszenia raportowanej przez pacjenta z SPMS jakości życia.

#### 4.6.5.2. Jakość życia (MSQLI)

Autorzy NA-SPMS 2004 przedstawili ocenę jakości życia z użyciem MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*). MSQLI składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:



- *Health Status Questionnaire (SF-36)* – 36 pozycji (0-100 punktów);
- *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *MOS Pain Effects Scale (PES)* – 6 pozycji (6-30 pkt);
- *Sexual Satisfaction Scale (SSS)* – 5 pozycji (4-24 pkt);
- *Bladder Control Scale (BLCS)* – 4 pozycje (0-22 pkt.);
- *Bowel Control Scale (BWCS)* – 5 pozycji (0-26 pkt.);
- *Impact of Visual Impairment Scale (IVIS)* – 5 pozycji (0 – 15 pkt.)
- *Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)* – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *Mental Health Inventory (MHI)* – 18 pozycji (0-100 pkt); (5 pozycji w wersji skróconej)
- *MOS Modified Social Support Survey (MSSS)* – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt) [patrz załącznik 12.5].

Wyższe wartości punktów oznaczają gorszą jakość życia.

Poniżej w tabeli zestawiono średnie zmiany liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych dla 3 letniego okresu obserwacji wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych (NA-SPMS 2004).

**Tabela 32. Ocena jakości życia wg MSQLI: średnia zmiana liczby punktów względem *baseline* wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)**

Badanie	Interwencja	N <sub>p</sub>	Średnia zmiana MSQLI (SE)	MD (95% CI)
NA-SPMS 2004 (II A)*	INFB-1b	310	0,50 (0,29)	0,25 (-0,61; 1,11)
	PL	304	0,25 (0,33)	

Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji.

#### 4.7. Bezpieczeństwo

We włączonych 3-letnich badaniach klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji (INFB-1b vs PL), takie jak:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby);
- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, MADRS),
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Okres obserwacji w obu próbach klinicznych wyniósł do 3 lat: średni okres obserwacji wyniósł 901 dni w grupie INFB-1b i 892 dni w grupie PL (EU-SPMS 1998) oraz 998 dni dla grupy INFB-1b i 1003 dni dla grupy PL (NA-SPMS 2004). Podczas każdej zaplanowanej wizyty, pacjenci mieli wykonywane badania fizyczne, neurologiczne oraz podstawowe testy laboratoryjne, a także dokonywano u nich oceny występujących zdarzeń niepożądanych i leczenia towarzyszącego. Na początku i na końcu eksperymentu przeprowadzono badanie EKG. Nieplanowana wizyta zwykle występowała w przypadku podejrzenia rzutu choroby lub zdarzenia niepożądanego.

Analiza bezpieczeństwa w dwóch analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona dla populacji zgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), czyli populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.



Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

#### 4.7.1. Przerwanie leczenia

We włączonych próbach klinicznych (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w eksperymentach ogółem, oraz przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerywania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali leczenie, w tym pacjentów, którzy ostatecznie przegrali badanie w okresie do 3 lat.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerywania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<b>Przerwanie leczenia ogółem</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	90 (25,0)	0,96 (0,75; 1,22)	-
	PL	358	97 (27,1)		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	79 (24,92 <sup>^</sup> )		
	PL	308	75 (24,35 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR=0,96 (95% CI = 0,75; 1,22) Z test p (theta=1)=0,72				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 0,31 (df = 1) p = 0,5796 I <sup>2</sup> (inconsistency)= 0,0%				
<b>Przerwanie leczenia z powodu AEs*</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	45 (12,5)	2,95 (1,88; 4,65)	15 (11; 25)
	PL	358	15 (4,2)		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	30 (9,0)		
	PL	308	12 (4,0)		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,95 (95% CI = 1,88; 4,65) Z test p (theta=1) < 0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 0,2563 (df = 1) p = 0,6127 I <sup>2</sup> (inconsistency)= 0,0%				
<b>Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	23 (6,4)	0,49 (0,33; 0,74)	20 (13; 46)
	PL	358	44 (12,3)		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	15 (5,0)		
	PL	308	28 (8,0)		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,49 (95% CI = 0,33; 0,74) Z test p (theta=1) = 0,0006				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 0,0021 (df = 1) p = 0,9633 I <sup>2</sup> (inconsistency)= 0,0%				

\*W badaniu *EU-SPMS 1998* zawarto pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu AEs lub odchyień laboratoryjnych;

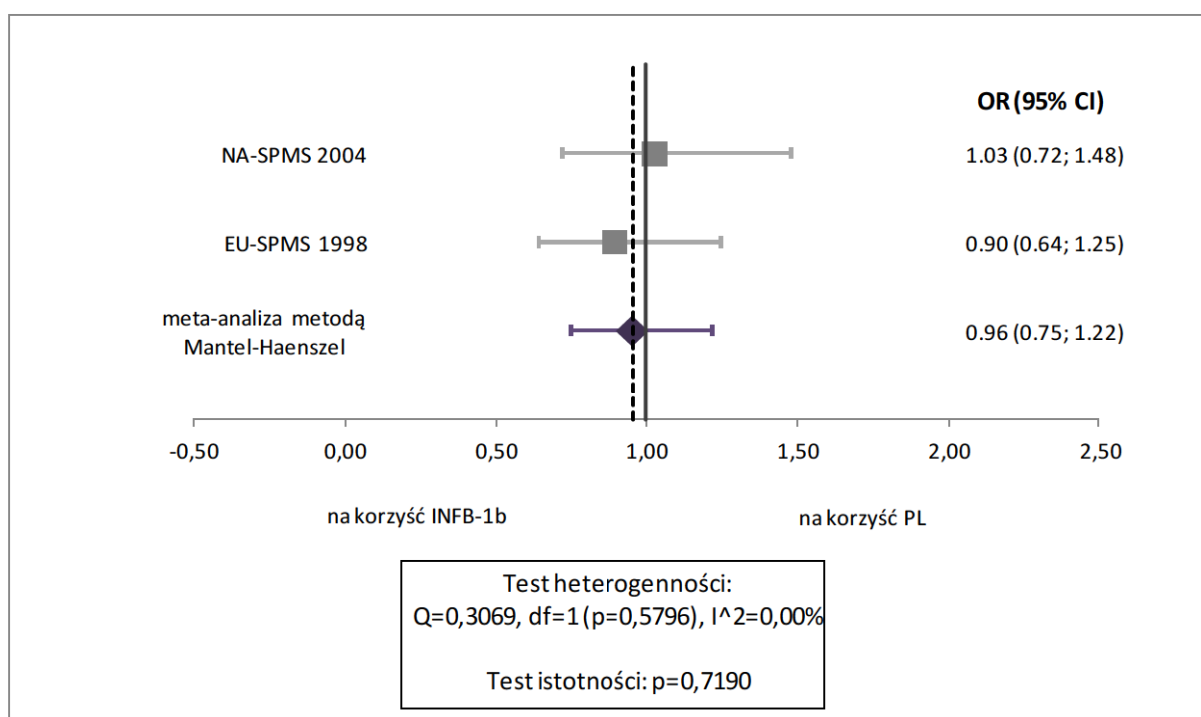
<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Częstość przerywania leczenia ogółem była podobna w obu porównywanych grupach. Natomiast odnotowano istotnie wyższą częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie INFB-1b. W grupie ocenianej interwencji można było jednak odnotować istotnie niższą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności, czy progresji choroby.

Dodatkowo w obu badaniach przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy choć przegrali leczenie wcześniej ukończyli badanie. Spośród 187 pts w badaniu *EU-SPMS 1998*, którzy przegrali leczenie ogółem (90 pts INFB-1b vs 97 pts PL), 130 pts (64 w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL) przerywało leczenie, ale ukończyło badanie (okres obserwacji zgodny z protokołem). Natomiast w próbie *NA-SPMS 2004* z łącznie 154 pts (79 pts w grupie INFB-1b i 75 pts w grupie PL), 78 pts (35 pts w grupie INFB-1b i 43 pts w grupie PL) ukończyło badanie.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* dla wspólnego punktu końcowego (przerwanie leczenia ogółem) dla okresu obserwacji do 3 lat.

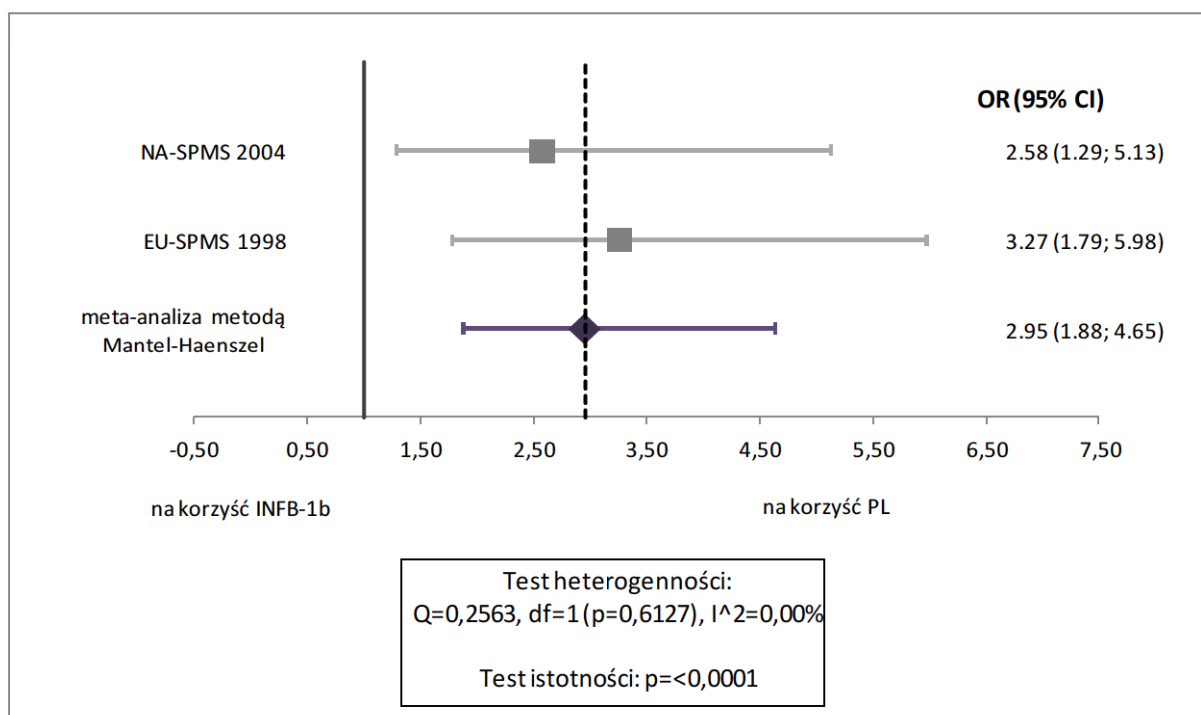
**Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*; *NA-SPMS 2004*)**



Obliczony w wyniku metaanalizy (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*) iloraz szans wystąpienia przerywania leczenia ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,719).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu wystąpienia AEs (INFB-1b vs PL) przedstawiono na poniższym wykresie.

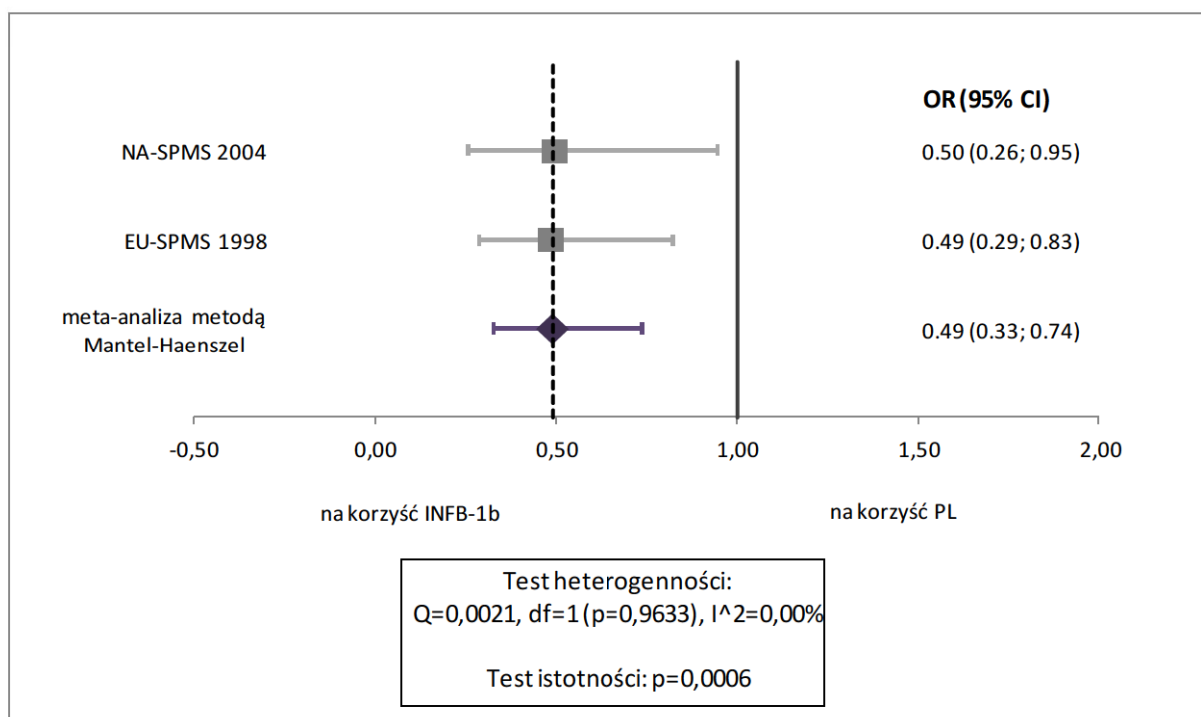
**Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,0001) na korzyść placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs. Oszacowana wartość NNH wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* dla wspólnego punktu końcowego (przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności /progresji choroby) w okresie obserwacji do 3 lat.

**Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**



Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) ilorz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby wynosi 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b (p=0,0006). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 49% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

#### 4.7.2. Przerwanie badania

W obu włączonych badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) przedstawiono dane dotyczące przerwania badania przez pacjentów (ang. *drop out*) ogółem w okresie do 3 lat trwania badania. Dodatkowo w badaniu europejskim zaprezentowano przyczyny utraty pacjentów z badania między innymi tj. zdarzenia niepożądane, czy progresja choroby.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<b>Przerwanie badania ogółem</b>					
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	26 (7,2)	1,10 (0,77; 1,58)	-
	PL	358	31 (8,7)		
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	44 (13,88 <sup>^</sup> )		
	PL	308	32 (10,39 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,10 (95% CI = 0,77; 1,58) Z test p (theta=1)= 0,60			



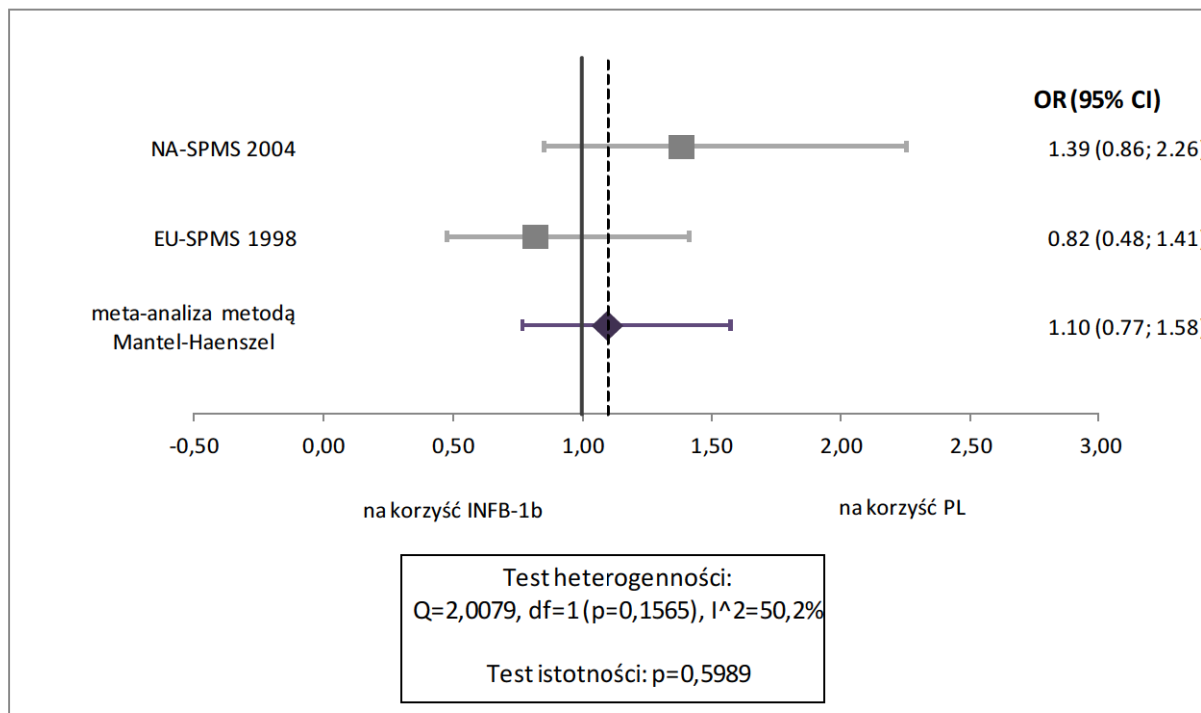
Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 2,0079 (df = 1) p = 0,1565 I <sup>2</sup> (inconsistency)= 50,2%			
<b>Przerwanie badania z powodu AEs</b>					
<b>EU-SPMS 1998 (II A)</b>	INFB-1b	360	5 (1,4)	1,25 (0,33; 4,68)	-
	PL	358	4 (1,1)		
<b>Przerwanie badania z powodu progresji choroby</b>					
<b>EU-SPMS 1998 (II A)</b>	INFB-1b	360	5 (1,4)	0,49 (0,17; 1,45)	-
	PL	358	10 (2,8)		

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Choć częstość wystąpienia przerwania badania ogółem była nieco większa w grupie PL w badaniu europejskim, i odwrotnie w badaniu *NA-SPMS 2004*, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma porównywanymi grupami dla tego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat. Podobnie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ramionami w częstości wystąpienia przerwania badania z powodu wystąpienia AEs (OR = 1,25 (95% CI: 0,33; 4,68)) oraz z powodu progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,17; 1,45)) w okresie do 3 lat w badaniu europejskim.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* dla przerwania badania ogółem w okresie do 3 lat.

**Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali badanie ogółem; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*; *NA-SPMS 2004*)**



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 1,10 (95% CI): 0,77; 1,58) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,5989). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p=0,1565).

### 4.7.3. Zgony

Autorzy prób klinicznych *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004* przedstawiają informacje dotyczące zgonów, które wystąpiły podczas trwania badania.

Łącznie w próbie europejskiej odnotowano 4 przypadki zgonów (3 pts w grupie INFB-1b vs 1 pt w grupie PL). Spośród tej liczby dwa zgony w grupie ocenianej interwencji były bezpośrednią przyczyną przerwania leczenia, natomiast pozostałe zgony nastąpiły u pacjentów, którzy wcześniej przegrali leczenie z powodu braku jego skuteczności. Dodatkowo autorzy donoszą, iż 2 pts (1 pt w grupie PL i 1 pt w grupie INFB-1b) popełniło samobójstwo, 1 pt miał zawał serca oraz 1 pt – masywny zator tętnicy płucnej (55 dni po wcześniejszym przerwaniu leczenia INFB-1b).

W badaniu *NA-SPMS 2004* odnotowano 5 zgonów łącznie (4 zgony w grupie INFB-1b i 1 zgon w grupie PL). W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów nie był związany z zastosowaną terapią.

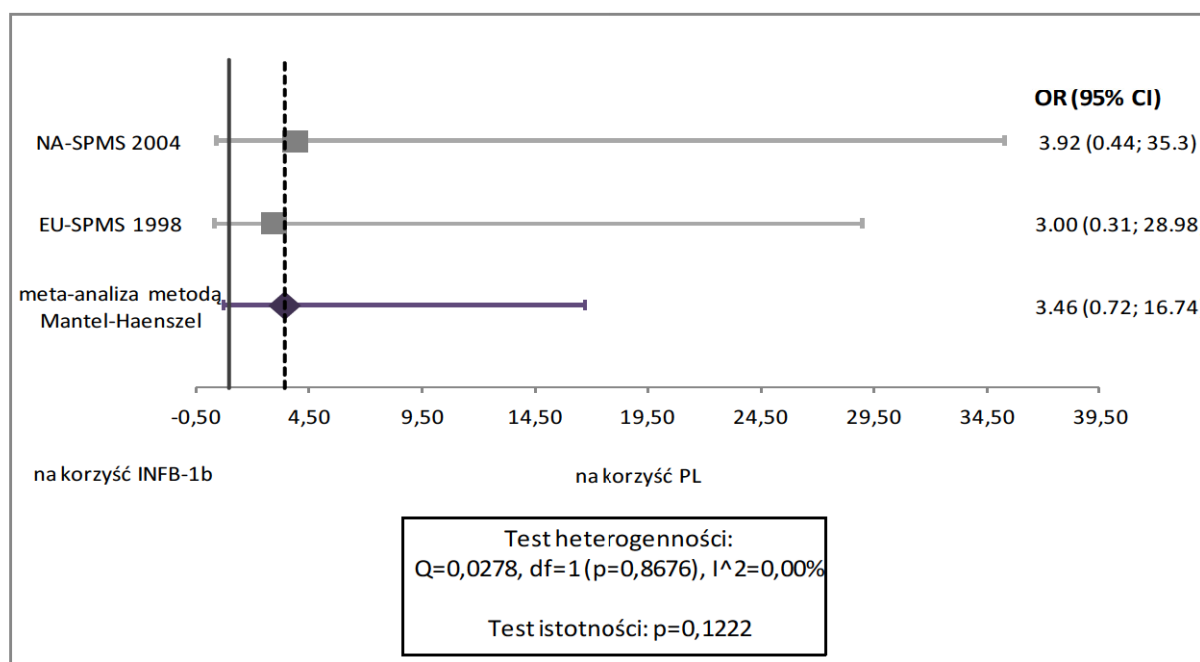
Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; INFB-1b vs PL ( *EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004* )

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	3 (0,8)	3,46 (0,72; 16,74)	-
	PL	358	1 (0,3)		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	4 (1,0)	3,46 (0,72; 16,74)	-
	PL	308	1 (0,32 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 3,46 (95% CI = 0,72; 16,74) Z test p (theta=1)= 0,1222			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 0,0278 (df = 1) p = 0,8676 I <sup>2</sup> (inconsistency)= 0,0%			

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników obu włączonych badań (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*) dla wystąpienia zgonu (INFB-1b vs PL) wśród pacjentów podczas okresu obserwacji do 3 lat.

Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił zgon; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*; *NA-SPMS 2004*)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 3,46 (95% CI: 0,72; 16,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej ( $p=0,1222$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyniku.

#### 4.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu *NA-SPMS 2004* podano informacje dotyczące występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z SPMS w okresie do 3 lat obserwacji. Autorzy tej próby klinicznej stwierdzili, iż częstość ocenianego punktu końcowego była podobna w obu ramionach terapeutycznych.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [25], które dotyczą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych (jedynie dane łączne w dwóch grupach leczonych interferonem beta-1b vs PL) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u  $\geq 2,5\%$  pts co najmniej w jednej z grup; INFB-1b+INFB-1b (BSA-adjusted) vs PL (*NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N#	n (%)#	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Ogółem</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	86* (27)	0,96 (0,68; 1,37)	-
	PL	308	86* (28)		
<b>Astenia/Miastenia</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	74* (11,7)	1,07 (0,70; 1,65)	-
	PL	308	34* (10,9)		
<b>Gorączka</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	23* (3,6)	1,02 (0,49; 2,12)	-
	PL	308	11* (3,5)		
<b>Infekcja dróg moczowych</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	16* (2,6)	0,78 (0,35; 1,73)	-
	PL	308	10* (3,3)		
<b>Hipertonia (wzmoczone napięcie)</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	16* (2,6)	0,98 (0,41; 2,31)	-
	PL	308	8* (2,7)		
<b>Zaburzenia chodu</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	15* (2,3)	0,91 (0,38; 2,18)	-
	PL	308	8* (2,5)		
<b>Brak koordynacji</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	10* (1,6)	0,60 (0,24; 1,55)	-
	PL	308	8* (2,5)		
<b>Zapalenie płuc</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	631^^	16* (2,6)	1,31 (0,51; 3,38)	-
	PL	308	6* (1,9)		

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

#dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [25];

^^łączna liczba pacjentów w obu grupach interferonu beta-1b (1grupa z nieadekwatną dawką)

Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,68; 1,37) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Na podstawie obliczonych ilorazów szans dla poszczególnych ww. ciężkich zdarzeń niepożądanych (wyniki dla grup interferonów łącznie vs PL) również nie wykazano znamienności statystycznej. Autorzy podsumowują, iż żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas trwania badania u  $\geq 2\%$  całkowitej populacji nie było związane z terapią interferonem beta-1b.

#### 4.7.5. Zdarzenia niepożądane

W obu analizowanych badaniach oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które znacząco były związane z leczeniem interferonem beta-1b (*EU-SPMS 1998*) oraz, które były związane z leczeniem i występowały u  $\geq 5\%$  całej populacji pacjentów (*NA-SPMS 2004*) podczas okresu trwania badania (do 3 lat).

W badaniu europejskim nie uwzględniono wielokrotnych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się u jednego pacjenta. Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

##### 4.7.5.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, na które składały się: objawy grypopodobne, dreszcze, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia i ból w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Objawy grypopodobne</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	213 (59,2)	1,95 (1,23; 3,08)	7 (4; 23)
	PL	358	133 (37,2)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	137 (43,2 <sup>A</sup> )		
	PL	308	102 (33,12 <sup>A</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 1,95 (95% CI = 1,23;3,08) Z test p (theta=1)= 0,0042				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 4,2727 (df = 1) p = 0,0387 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 76,6%				
<b>Dreszcze</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	79 (21,9)	2,75 (2,00; 3,78)	8 (6; 12)
	PL	358	26 (7,3)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	70 (22,1 <sup>A</sup> )		
	PL	308	36 (11,7 <sup>A</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,75 (95% CI = 2,00; 3,78) Z test p (theta=1)<0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 2,4875 (df = 1) p = 0,1148 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 59,8%				
<b>Gorączka</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	142 (39,4)	4,31 (2,97; 6,26)	4 (4; 5)
	PL	358	47 (13,1)		
<b>Dreszcze i gorączka</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	13 (3,6)	13,37 (1,74; 102,79)	31 (19; 76)
	PL	358	1 (0,3)		
<b>Ból</b>					
	INFB-1b	317	187 (59,0 <sup>A</sup> )	1,01 (0,73; 1,39)	-



Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	PL	308	181 (58,8 <sup>^</sup> )		
<b>Ból w klatce piersiowej</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	48 (15,1 <sup>^</sup> )	2,02 (1,21; 3,37)	15 (9; 50)
	PL	308	25 (8,1 <sup>^</sup> )		
<b>Złe samopoczucie</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	20 (6,3 <sup>^</sup> )	3,39 (1,34; 8,56)	23 (14; 79)
	PL	308	6 (1,9 <sup>^</sup> )		
<b>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	157 (43,6)	6,70 (5,07; 8,86)	3 (3; 4)
	PL	358	37 (10,3)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	165 (52,1 <sup>^</sup> )		
	PL	308	43 (14,0 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) <b>Pooled OR = 6,70 (95% CI = 5,07; 8,86)</b> Z test p (theta=1)<0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 0,0001 (df = 1) p = 0,9917 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 0,0%				
<b>Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	180 (50,0)	18,18 (12,53; 26,39)	3 (3; 3)
	PL	358	15 (4,2)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	160 (50,5 <sup>^</sup> )		
	PL	308	20 (6,5 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) <b>Pooled OR = 18,18 (95% CI = 12,53; 26,39)</b> Z test p (theta=1)<0,0001				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q = 1,3460 (df = 1) p = 0,2460 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 25,7%				
<b>Martwica w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	17 (4,7)	36,53 (2,19; 609,82)	22 (15; 40)
	PL	358	0 (0,0)		
<b>Ból w miejscu wstrzyknięcia</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	65 (20,5 <sup>^</sup> )	2,58 (1,60; 4,15)	9 (6; 17)
	PL	308	28 (9,1 <sup>^</sup> )		

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

W obu włączonych badaniach częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania były istotnie statystycznie większe w grupie analizowanej interwencji, w porównaniu z PL, poza bólem, gdzie nie odnotowano istotności statystycznej (OR= 1,01 (95% CI: 0,73; 1,39)).

Obliczony na podstawie wyników badania *EU-SPMS 1998* iloraz szans wystąpienia gorączki wynosi 4,31 (95% CI: 2,97; 6,26) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 4,31 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [4 (95% CI: 4; 5)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Iloraz szans wystąpienia dreszczy i gorączki w tym samym badaniu wynosi 13,37 (95% CI: 1,74; 102,79) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść komparatora. Szansa wystąpienia dreszczy i gorączki w grupie ocenianej interwencji jest 13,37 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość parametru NNH [31 (95% CI: 13;76)] nie wykazuje istotności klinicznej wyniku.

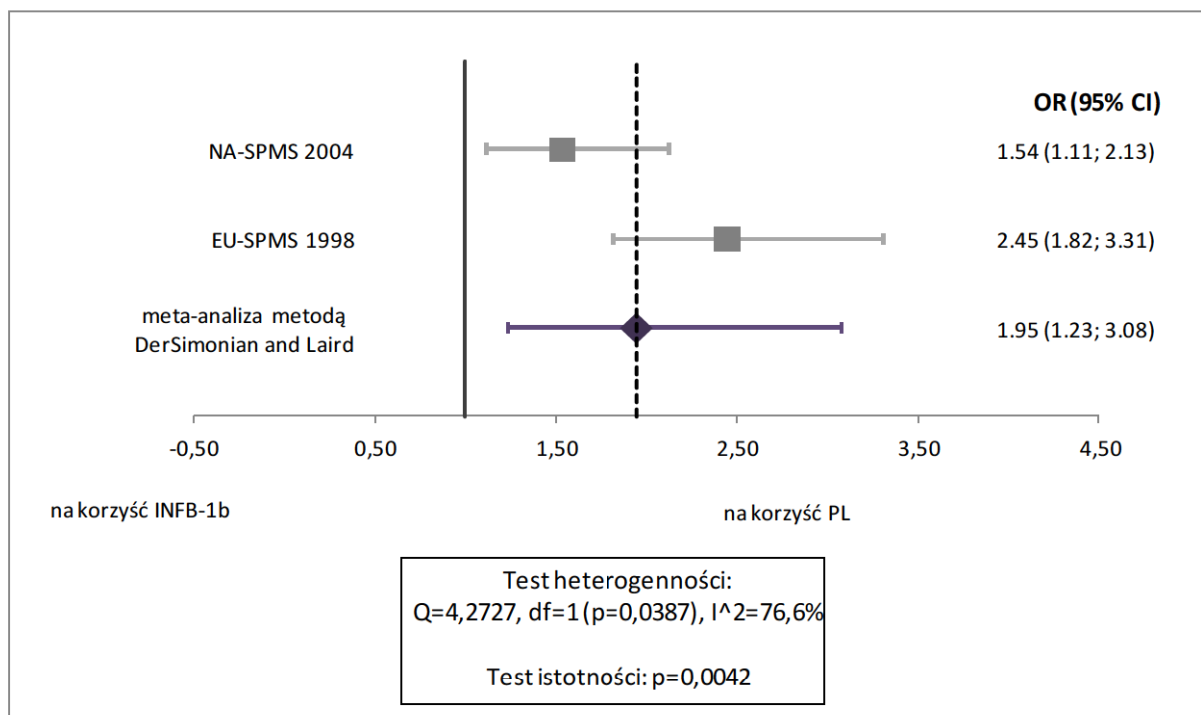
Obliczone na podstawie wyników badania *NA-SPMS 2004* ilorazy szans wystąpienia bólu w klatce piersiowej oraz złego samopoczucia wynoszą odpowiednio 2,02 (95% CI: 1,21; 3,37) i 3,39 (95% CI: 1,34; 8,56) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianych punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 2,02 i 3,39 razy większa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowane wartości NNH [15 (95% CI: 9; 50)] i [23 (95% CI: 14; 79)] wskazują na umiarkowaną istotność kliniczną obu wyników.

Obliczony na podstawie wyników badania *EU-SPMS 1998* iloraz szans wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia wynosi 35,53 (95% CI: 2,13; 593,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 35,53 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [22 (95% CI: 15; 40)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Obliczony na podstawie wyników badania *NA-SPMS 2004* iloraz szans wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosi 2,58 (95% CI: 1,60; 4,15) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,58 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [9 (95% CI: 6; 17)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Na poniższych wykresach przedstawiono metaanalizy łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których zaobserwowano wystąpienie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania: objawy grypopodobne, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia w okresie do 3 lat.

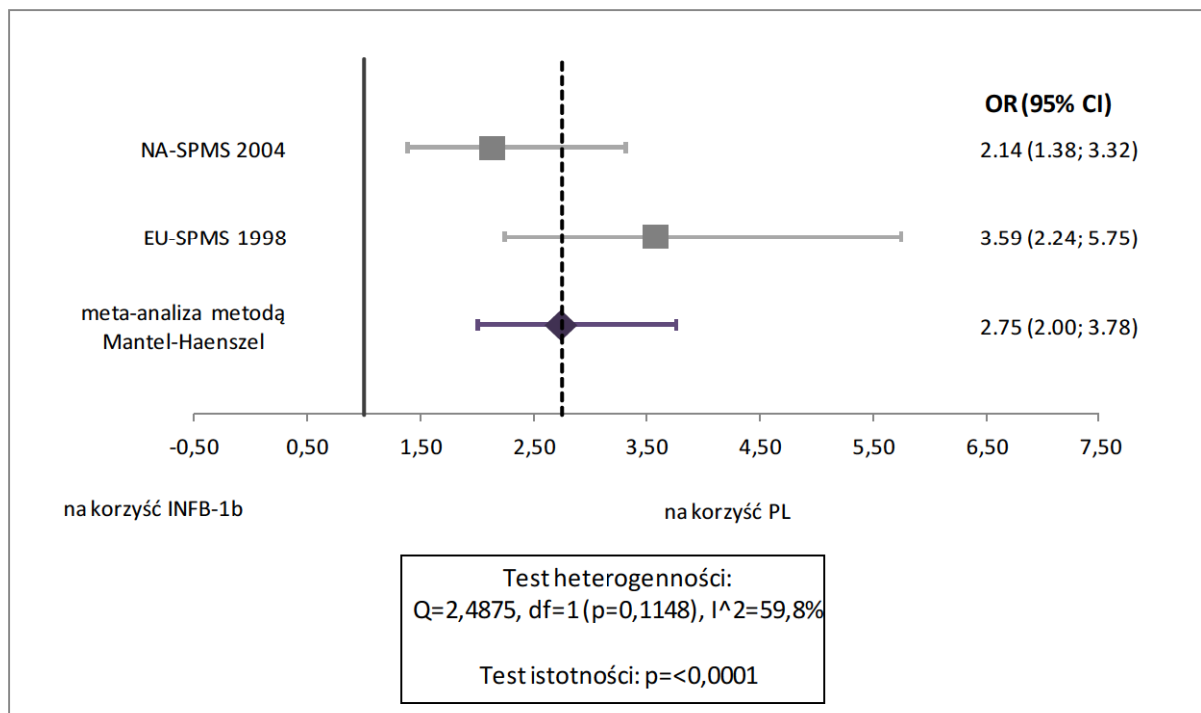
**Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004*)**



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia objawów grypopodobnych wynosi 1,95 (95% CI: 1,23; 3,08). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 1,95 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL (p=0,0042). Obliczony parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 4; 23), co oznacza, iż podając 7 pacjentom przez okres do 3 lat INFB-1b zamiast PL, nie uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku objawów grypopodobnych. Oszacowana wartość wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

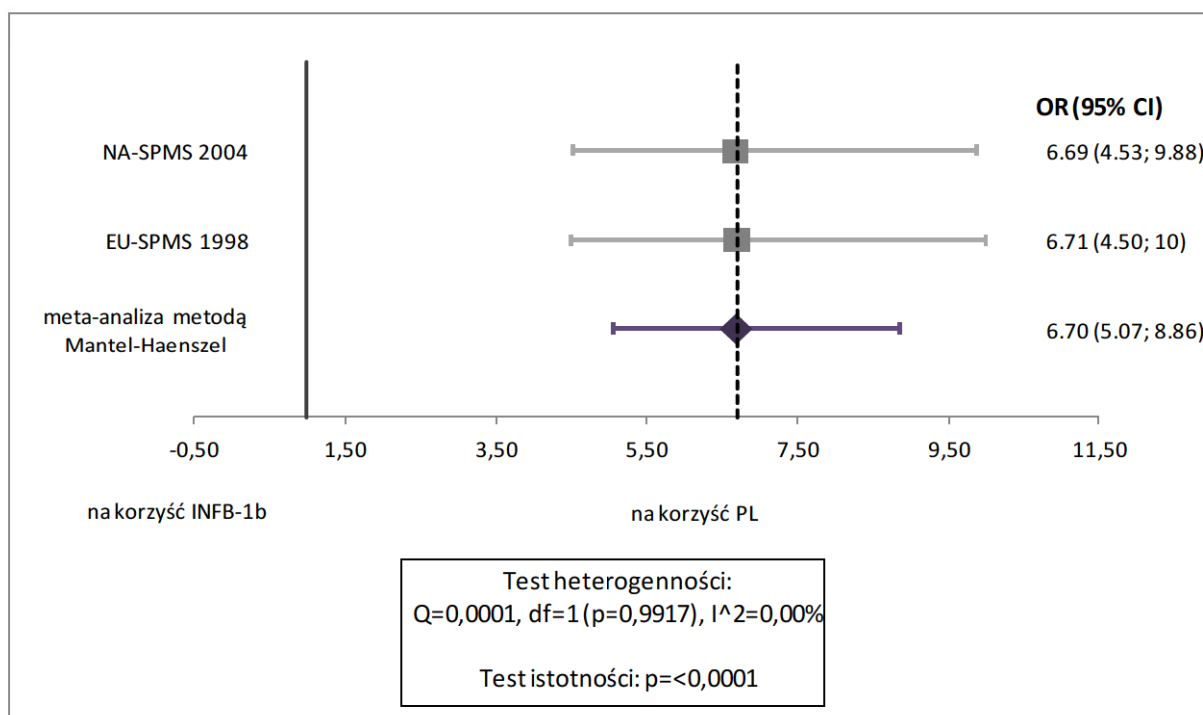
Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

**Wykres 12. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**



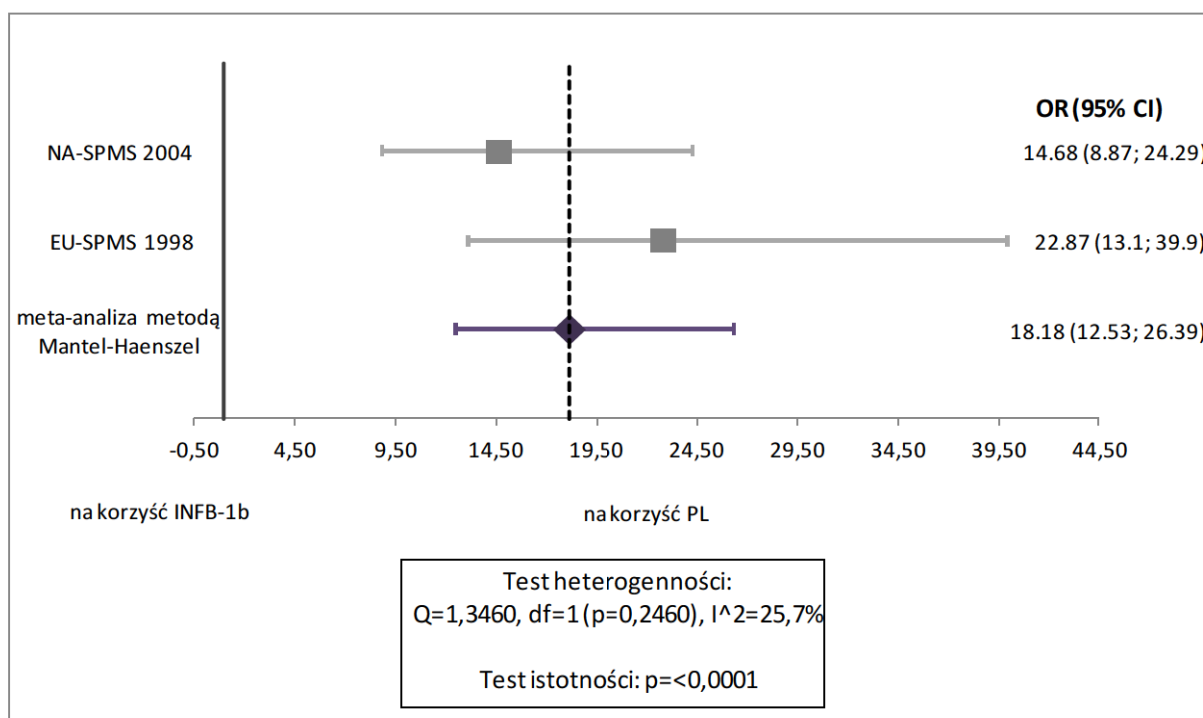
Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia dreszczy wynosi 2,75 (95% CI: 2,00; 3,78) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL (p<0,0001). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,75 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [8 (95% CI: 6; 12)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 6,70 (95% CI: 5,07; 8,86), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 6,7 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ( $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [3 (95% CI: 3; 4)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

**Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)**





Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia wynosi 18,18 (95% CI: 12,53; 26,39) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ( $p < 0,0001$ ). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 18,18 razy większa od tej szansy w grupie komparatora. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [3 (95% CI: 3; 3)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

#### 4.7.5.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia leukopenii i powiększenia węzłów chłonnych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Leukopenia</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	36 (10,0)	2,96 (2,04; 4,29)	10 (8; 15)
	PL	358	18 (5,0)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	78 (24,6 <sup>^</sup> )		
	PL	308	25 (8,1 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,96 (95% CI = 2,04; 4,29) Z test p (theta=1) < 0,0001			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 2,1346 (df = 1) p = 0,1440 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 53,15%			
<b>Powiększenie węzłów chłonnych</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	34 (10,7 <sup>^</sup> )	2,19 (1,18; 4,06)	19 (11; 76)
	PL	308	16 (5,2 <sup>^</sup> )		

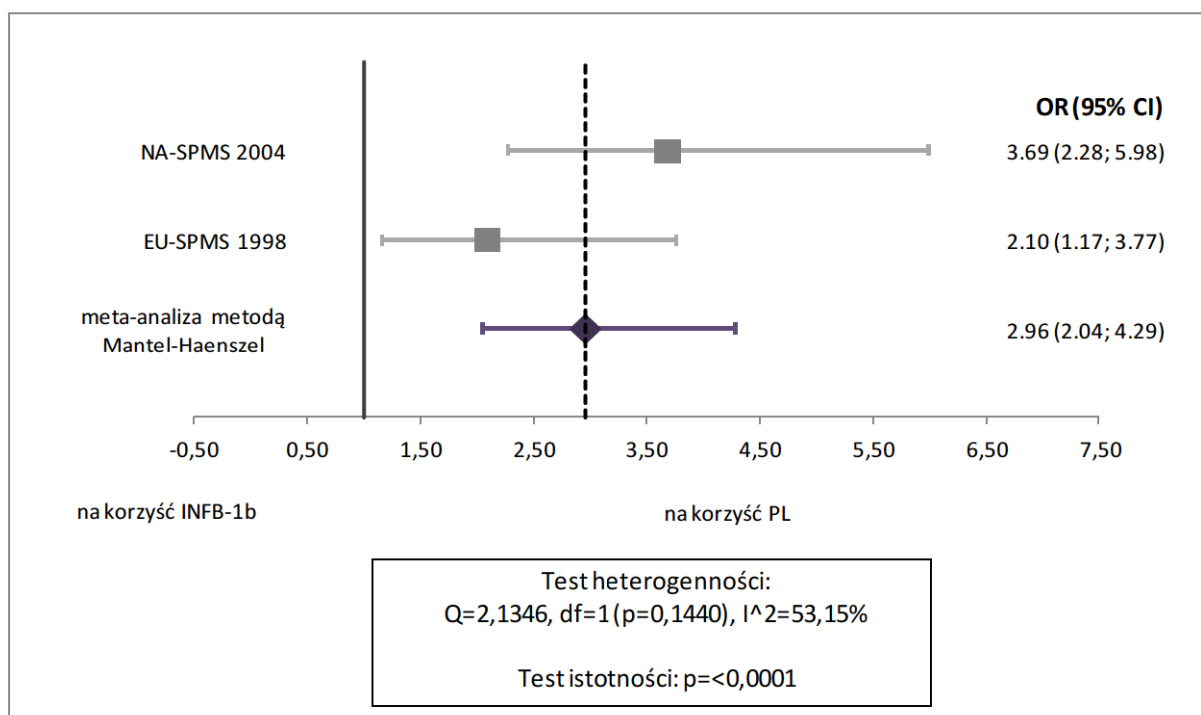
<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że istotnie częściej w grupie analizowanej interwencji niż w grupie PL odnotowano leukopenię i powiększenie węzłów chłonnych.

Obliczony na podstawie wyników badania *NA-SPMS 2004* iloraz szans wystąpienia powiększenia węzłów chłonnych wynosi 2,19 (95% CI: 1,18; 4,06) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,19 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [19 (95% CI: 11; 76)] nie wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których wystąpiła leukopenia w okresie do 3 lat.

Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia leukopenii wynosi 2,96 (95% CI: 2,04; 4,29). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,96 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (PL). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ( $p<0,0001$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [10 (95% CI: 8; 15)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

#### 4.7.5.3. Zaburzenia naczyniowe

Szczegółowe dane w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń naczyniowych w okresie do 3 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>					
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	14 (3,9)	4,79 (1,36; 16,81)	33 (20; 119)
	PL	358	3 (0,8)		

Na podstawie powyższej tabeli stwierdza się częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie ocenianej interwencji (INFB-1b). Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosi 4,79 (95% CI: 1,36; 16,81) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 4,79 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH wynosi 33 (95% CI: 20, 119). Wysoka górna granica przedziału ufności tego parametru pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

#### 4.7.5.4. Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu mięśni, wzmożonego napięcia, kurczu nóg i bezsenności; INFB-1b vs PL ( EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Bóle mięśni</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	82 (22,8)	2,30 (1,39; 3,79)	8 (6; 12)
	PL	358	32 (8,9)		
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	92 (29,0 <sup>^</sup> )		
	PL	308	57 (18,5 <sup>^</sup> )		
<b>Wynik metaanalizy</b>		Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 2,30 (95% CI = 1,39; 3,79) Z test p (theta=1) = 0,0012			
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q = 3,0195 (df = 1) p = 0,0823 I <sup>2</sup> (inconsistency) = 66,88%			
<b>Hipertonia (wzmożone napięcie)</b>					
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	136 (37,8)	1,61 (1,18; 2,21)	10 (6; 28)
	PL	358	98 (27,4)		
<b>Kurcze nóg</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	14 (4,4 <sup>^</sup> )	1,54 (0,65; 3,60)	-
	PL	308	9 (2,9 <sup>^</sup> )		
<b>Bezsennaść</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	84 (26,5 <sup>^</sup> )	1,08 (0,76; 1,55)	-
	PL	308	77 (25,0 <sup>^</sup> )		
<b>Ból głowy</b>					
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	174 (54,9 <sup>^</sup> )	1,44 (1,05; 1,97)	11 (6; 77)
	PL	308	141 (45,8 <sup>^</sup> )		

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

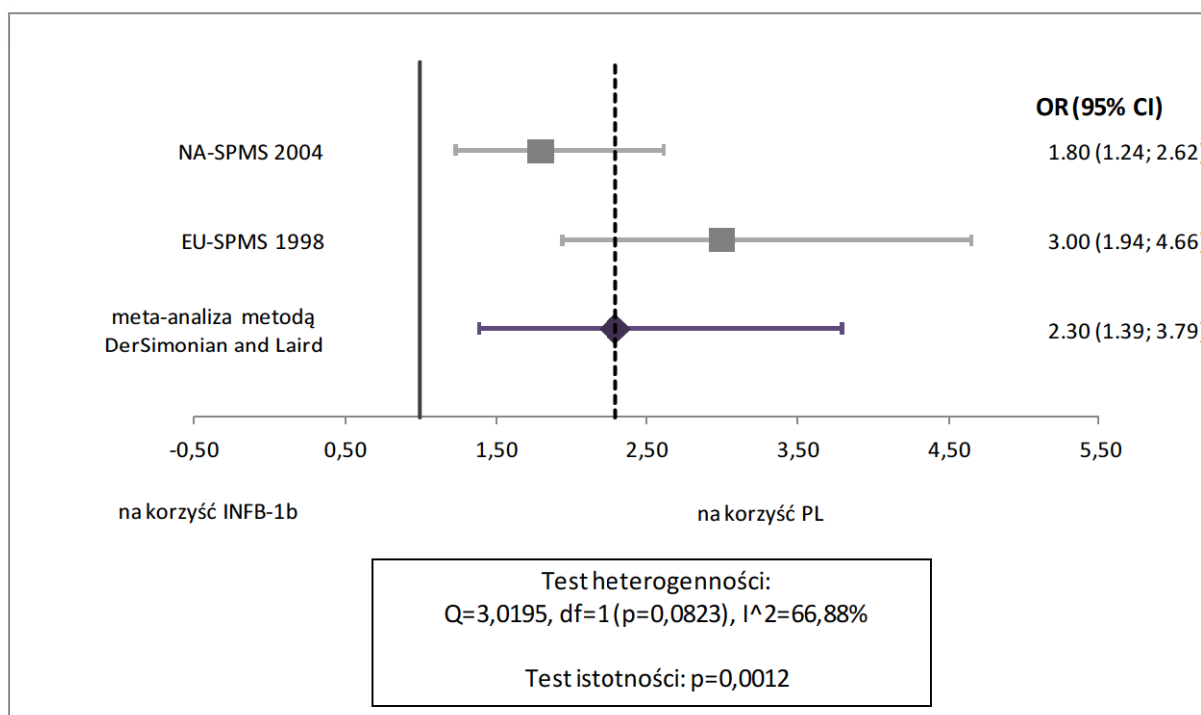
Na podstawie powyższych danych stwierdza się istotnie większe częstości wystąpienia bólu mięśni, hipertonii oraz bólu głowy w grupie INFB-1b w porównaniu do PL.

Obliczone metodą Mantela-Haenszela ilorazy szans wystąpienia hipertonii oraz bólu głowy wyniosły odpowiednio: OR = 1,61 (95% CI: 1,18; 2,21) oraz OR = 1,44 (95% CI: 1,05; 1,97). A zatem szanse wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie ocenianej interwencji są odpowiednio 1,61 i 1,44 razy wyższe od analogicznych szans w grupie placebo. Oszacowane parametry NNH dla tych punktów końcowych wyniosły odpowiednio: 10 (95% CI: 6; 28) oraz 11 (95% CI: 6; 77) i wskazywały na odpowiednio umiarkowaną istotność kliniczną oraz jej brak.

W ocenie wystąpienia kurczu nóg oraz bezsenności obliczone ilorazy szans nie wykazywały znamienności statystycznej dla porównania INFB-1b vs PL.

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których zaobserwowano wystąpienie bólu mięśni.

Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu mięśni wynosi 2,30 (95% CI: 1,39; 3,79) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,3 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH [8 (95% CI: 6; 12)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

#### 4.7.5.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu brzucha; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
<b>Ból brzucha</b>					
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	56 (17,7 <sup>^</sup> )	1,16 (0,76; 1,77)	-
	PL	308	48 (15,6 <sup>^</sup> )		

Jedynie w badaniu NA-SPMS 2004 odnotowano wystąpienie bólu brzucha w okresie do 3 lat. Na podstawie powyższej tabeli obliczony iloraz szans wystąpienia bólu brzucha dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 1,16 (95% CI: 0,76; 1,77) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.7.5.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Szczegółowe dane w zakresie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 42. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wysypki; INFB-1b vs PL ( EU-SPMS 1998)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Wysypka</b>					
<i>EU-SPMS 1998</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	360	77 (21,4)	2,29 (1,51; 3,49)	10 (7; 19)
	PL	358	38 (10,6)		

Jedynie w badaniu europejskim (*EU-SPMS 1998*) autorzy odnotowali wystąpienie wysypki wśród pacjentów z SPMS leczonych INFB-1b vs PL w okresie do 3 lat. Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki wynosi 2,29 (95% CI: 1,51; 3,49) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia wysypki w grupie INFB-1b jest 2,29 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowany parametr NNH [10 (95% CI: 7; 19)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

#### 4.7.6. Ocena stanu psychicznego pacjenta

##### 4.7.6.1. Skala depresji Becka

Autorzy badania *NA-SPMS 2004* oceniali depresję u pacjentów w skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Index, BDI*). Depresja była monitorowana kwartalnie przy użyciu Inwentarzu depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*), ale również poprzez raportowanie spontanicznych zdarzeń niepożądanych lub stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Wyniki przedstawiono jako średnia zmiana liczby punktów w skali BDI dla 3-letniego okresu obserwacji względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Różnice średnich zmian w zakresie oceny depresji (BDI) względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL ( NA-SPMS 2004)**

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE <sup>^</sup> )*	MD (95% CI)	Istotność statystyczna, p
<i>NA-SPMS 2004</i> <i>(II A)</i>	INFB-1b	317	-0,5 (0,4)	0,5 (-0,76; 1,76)	0,43 0,652**
	PL	308	-1,0 (0,5)		

\*Średnia zmiana względem wartości wyjściowych;

<sup>^</sup>W publikacji brak adnotacji czego dotyczy wartość i czy rzeczywiście jest to SE;

\*\*p podane przez autorów badania

Autorzy badania podają, iż obliczona wartość p dla różnicy INFB-1b vs PL w ocenie tego punktu końcowego wyniosła 0,652. Zarówno na podstawie wyniku obliczonego przez autorów niniejszej analizy, jak i przez autorów publikacji, wynik nie wykazuje znamienności statystycznej, a więc nie wykazano związku pomiędzy zastosowanym leczeniem a nową lub pogarszającą się depresją.

Dodatkowo w badaniu przedstawiono liczby i odsetki pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne w grupach ONFB-1b vs PL wynoszące odpowiednio 90 (29%) vs 92 (29%). A zatem nie odnotowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie stosowania leków przeciwdepresyjnych (p=0,987).

##### 4.7.6.2. Skala MADRS (*The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* oceniali kwartalnie w okresie obserwacji do 3 lat zmiany nastroju oraz ryzyko popełnienia samobójstwa u pacjentów w skali MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) – ocena obserwatora. Autorzy publikacji komentują, iż częstość wystąpienia nowej lub pogarszającej się depresji u pacjentów w grupie stosującej interferon beta-1b nie była zwiększona zarówno w ocenie kwartalnego monitoringu z użyciem skali MADRS, jak i w ocenie spontanicznie raportowanych zdarzeń niepożądanych.

Samobójstwa lub próby samobójcze odnotowano u 5 pacjentów w grupie PL oraz u 3 pacjentów w grupie INFB-1b.

#### 4.7.7. Parametry laboratoryjne i życiowe

W próbie klinicznej *EU-SPMS 1998* autorzy stwierdzili, iż podobnie jak w innych badaniach, odnotowano wyższy odsetek pacjentów leczonych INFB-1b z nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych oraz nieprawidłową liczbą białych krwinek. Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii. Autorzy tego eksperymentu podkreślają, iż klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych były odnotowywane rzadko i były jasno związane z leczeniem interferonem beta-1b jedynie w przypadku limfopenii (zmniejszenia liczby limfocytów we krwi).

Szczegółowe dane w zakresie parametrów laboratoryjnych zaprezentowane w publikacji *NA-SPMS 2004* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; INFB-1b vs PL (*NA-SPMS 2004*)**

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
<b>Poziom limfocytów (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>), 3 stopień toksyczności, def. 0,50 – 0,74</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	62 (20)	4,16 (2,37; 7,30)	8 (6; 12)
	PL	308	17 (6)		
<b>Poziom limfocytów (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>), 4 stopień toksyczności, def. &lt;0,50</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	17 (5)	3,43 (1,25; 9,43)	27 (16; 113)
	PL	308	5 (2)		
<b>Poziom aminotransferaz glutaminowo-szczawianowych w surowicy (x ULN), 3 stopień toksyczności, def. 10,1 - 20</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,57) <sup>^</sup>	-
	PL	308	1 (<1)		
<b>Poziom aminotransferaz glutaminowo-pirogronowych w surowicy (x ULN), 3 stopień toksyczności, def. 10,1 - 20</b>					
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	2 (1)	0,97 (0,14; 6,93) <sup>^</sup>	-
	PL	308	2 (1)		

ULN – górna granica normy;

<sup>^</sup>Obliczono metodą Peto;

Na podstawie powyższych wyników badania *NA-SPMS 2004* stwierdzić można istotnie wyższe częstości występowania limfopenii (odchyień poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności) w grupie analizowanej interwencji (INFB-1b) w porównaniu do PL. Obliczone ilorazy szans zmniejszonego poziomu limfocytów we krwi 3 i 4 stopnia toksyczności wynoszą odpowiednio 4,16 (95% CI: 2,37; 7,30) oraz 3,43 (95% CI: 1,25; 9,43) i wykazują znamienności statystyczne na korzyść PL. A zatem szanse wystąpienia omawianych zaburzeń w grupie INFB-1b są odpowiednio 4,16 i 3,43 razy wyższe od analogicznych w grupie PL. Oszacowane dla tych punktów końcowych parametry NNH wynoszą odpowiednio 8 (95% CI: 6; 12) i 27 (95% CI: 16; 113) i wskazują na istotność kliniczną otrzymanej różnicy (w pierwszym przypadku) i brak tej istotności (w drugim przypadku).

W badaniu *NA-SPMS 2004* w żadnej z grup terapeutycznych nie wystąpiły odchylenia poziomu aminotransferaz (glutaminowo-szczawianowych oraz glutaminowo-pirogronowych) w surowicy 4-tego stopnia toksyczności, definiowanego jako poziom przekraczający ponad 20-krotnie górną granicę normy, wśród analizowanej populacji w 3 letnim okresie obserwacji.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w szansie wystąpienia odchyień poziomu aminotransferaz wątrobowych 3 stopnia toksyczności.

## 5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA INTERFERONU BETA-1B NA PODSTAWIE FAZY PRZEDŁUŻONEJ BADANIA RCT

W ramach niniejszego rozdziału zostały przedstawione dane z fazy przedłużonej (faza *extension*) do badania *EU-SPMS* na podstawie pełnotekstowej publikacji *Kuhle 2016* [28].

### 5.1. Faza przedłużona do badania *EU-SPMS* [28]

W publikacji *Kuhle 2016* [28] zostały przedstawione wyniki fazy przedłużonej typu *open-label* badania *EU-SPMS* oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w 10-letnim okresie obserwacji u pacjentów z *SPMS*.

Celem badania była ocena długoterminowych efektów leczenia interferonem beta-1b oraz znaczenia prognostycznego zmiennych ocenianych w okresie wyjściowym i podczas fazy randomizowanej badania *EU-SPMS*.

W badaniu brały udział 23 ośrodki, które zrekrutowały łącznie 484 pacjentów (67% pacjentów biorących udział w fazie RCT), spośród których **wyniki przedstawiono dla 362 pacjentów** (tj. pacjenci włączeni do długoterminowego okresu obserwacji - LTFU), z czego 186 pacjentów (51%) było pierwotnie zrandomizowanych do grupy INF-beta-1b, a 176 pacjentów (49%) – do grupy placebo. Oceny klinicznej pacjentów dokonywano, co 6 i 12 miesięcy. Przedstawione wyniki dotyczyły zmiany EDSS, statusu klinicznego (choroba stabilna lub nawrót), zmiany leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów fazy przedłużonej do badania *EU-SPMS* (*Kuhle 2016*) [28]

Cecha populacji/parametr	Włączeni do LTFU	Niewłączeni do LTFU	Ogółem
Liczebność populacji, N	362	122	484
Kobiety, n* (%)	216 (59,7)	64 (52,5)	280 (57,9)
Wiek w latach	41,0	41,5	41,0
Wiek na początku choroby w latach	27,0	28,0	27,0
Czas od diagnozy RRMS w latach	6,7	5,4 (p=0,0338)^	6,4
Pacjenci bez rzutów w poprzednich 2 latach, n* (%)	116 (32,0)	36 (29,5)	152 (31,4)
Czas trwania choroby w fazie postępującej w latach	3,0	3,3	3,1
EDSS w latach	5,5	5,5	5,5
Zmiana EDSS w ciągu poprzednich 2 lat**	1,5	1,0 (p=0,038)^	1,5
Objętość zmian T2-zależnych [cm <sup>3</sup> ]	20,6	24,6	21,4

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; LTFU – długoterminowy okres obserwacji (ang. *long-term follow-up*); RRMS (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*) – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

\*\*Używana jako zmienna predykcyjna w modelu regresji jednoczynnikowej, oceniana u 255 pacjentów spośród wszystkich włączonych do LTFU; ^ Zostały przedstawione wartości p<0,1.

### 5.1.1. Skuteczność – okres obserwacji 10 lat

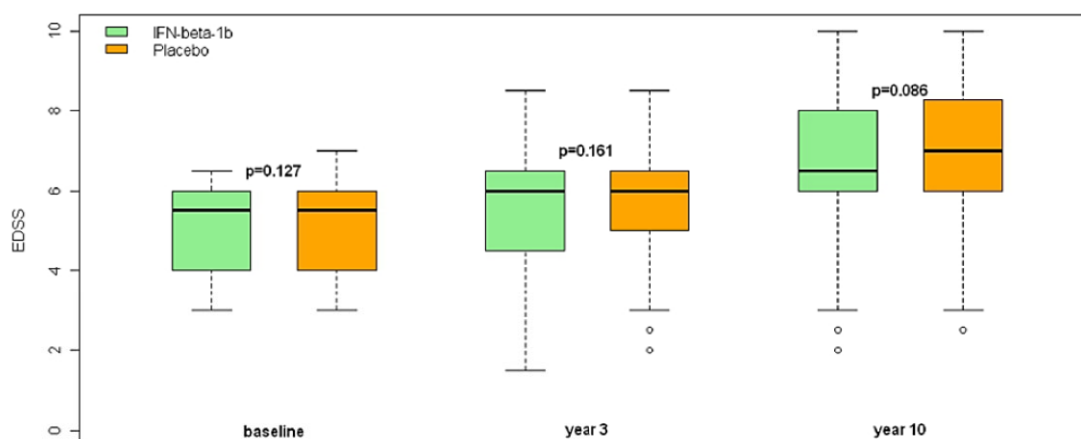
Wyjściowa mediana liczby punktów w skali EDSS wśród pacjentów włączonych do LTFU wynosiła 5,5 (4,0-6,0) i wzrosła do 6,0 (4,5-6,5) w roku 3. (okres obserwacji: 36,2 miesiąca [33,5-38,5]) i do 7,0 (6,0-8,0) w roku 10. okresu obserwacji.

W roku 10. 31,2% pacjentów poruszało się na wózku inwalidzkim (EDSS 7,0-8,0), 14,1% było przykutych do łóżka (EDSS 8,5-9,5) a 6,6% - zmarło.

Mediana zmiany EDSS wyniosła 0,5 pkt (0-1,5) w roku 3. i 2,5 pkt (1,0-3,5) w roku 10. Liczba punktów EDSS zmniejszyła się o co najmniej 1 pkt u 5,2% pacjentów, pozostała stabilna (zmniejszyła się o 0,5 pkt, nie zmieniła się lub zwiększyła się o 0,5 pkt) u 11,9% pacjentów i zwiększyła się o 1,0-1,5 pkt u 17,4% pacjentów, o 2,0-2,5 – u 27,1% pacjentów i o  $\geq 3$  pkt – u 38,4% pacjentów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów EDSS pomiędzy grupami, według pierwotnej alokacji pacjentów, wyjściowo (INFB-1b: 5,5 (4,0-6,0) vs PL: 5,5 (4,0);  $p=0,127$ ), ani w roku 3. (INFB-1b: 6,0 (4,5-6,5) vs PL: 6,0 (5,0 – 6,5);  $p=0,161$ ) (patrz wykres poniżej).

Wykres 17. EDSS wyjściowe, po 3 latach obserwacji i po 10 latach obserwacji (Źródło: Kuhle 2016)



W roku 10. zaobserwowano trend na korzyść pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy INFB-1b (INFB-1b: 6,5 (6,0-8,0) vs PL: 7,0 (6,5-8,25);  $p=0,086$ ), który jednak nie utrzymał się po wykluczeniu z analizy 24 pacjentów, u których nastąpił zgon. 9 pacjentów zmarło w ciągu pierwszych 5 lat okresu obserwacji. 11 pacjentów było zrandomizowanych do grupy INFB-1b a 13 – do placebo. Przyczyna zgonu była związana z MS w przypadku 6 pacjentów (z grupy INFB-1b) i 7 pacjentów (z grupy PL), w przypadku 3 i 4 pacjentów, odpowiednio, przyczyna była nieznana. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu ( $p=0,57$ ).

Różnica w zakresie zmiany EDSS w roku 3. i w roku 10. nie była istotna statystycznie pomiędzy grupami (INFB-1b: 0,5 (0,0-1,5) i 2,5 (1,0-3,5) pkt; PL: 1,0 (0,0-2,0) i 2,5 (1,0-3,5) pkt;  $p = 0,25$  i  $p = 0,17$ ). W roku 10. nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów z EDSS  $\geq 8$  pkt lub którzy zmarli (INFB-1b: 29% vs PL: 36,4%;  $p=0,29$ ).

Tabela 46. Wyniki dla pacjentów włączonych do LTFU po 10. latach okresu obserwacji

Cecha populacji/parametr	Włączeni do LTFU
Liczebność populacji, N	362
EDSS [pkt], mediana	7,0 (6,0 – 8,0)



Cecha populacji/parametr		Włączeni do LTFU		
Pacjenci poruszający się na wózku (EDSS 7,0-8,0), n* (%)		113 (31,2)		
Pacjenci przykuci do łóżka (EDSS 8,5-9,5), n* (%)		51 (14,1)		
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n* (%)		24 (6,6)		
Zmiana EDSS [pkt], mediana		2,5 (1,0-3,5)		
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zmniejszyła się o $\geq 1$ pkt, n* (%)		19 (5,2)		
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS pozostała stabilna (zmniejszyła się o 0,5 pkt, nie zmieniła się lub zwiększyła się o 0,5 pkt), n* (%)		43 (11,9)		
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o 1,0-1,5 pkt, n* (%)		63 (17,4)		
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o 2,0-2,5 pkt, n* (%)		98 (27,1)		
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o $\geq 3$ pkt, n* (%)		139 (38,4)		
Pacjenci otrzymujący leczenie, n* (%)	INFB-1b	120 (33)		
	Mitoksantron	13 (4)		
	Brak leczenia immunomodulującego	160 (44)		
Czas ekspozycji na leczenie immunomodulujące <sup>^</sup> , mediana		65,2%		
Wyniki z uwzględnieniem pierwotnej alokacji pacjentów				
Cecha populacji/parametr	Pacjenci pierwotnie zrandomizowani go grupy otrzymującej INFB-1b	Pacjenci pierwotnie zrandomizowani go grupy otrzymującej placebo	Wartość p	
Liczebność populacji, n (%)	186 (51)	176 (49)	-	
EDSS [pkt], mediana	6,5 (6,0-8,0)	7,0 (6,5-8,25)	0,086 / 0,13**	
Zmiana EDSS [pkt], mediana	2,5 (1,0-3,5)	2,5 (1,0-3,5)	0,17	
Zgon, n	Z jakiegokolwiek przyczyny	11	13	0,57
	Związany z MS	6	7	-
	Niezwiązany z MS	2	2	-
	Przyczyna nieznana	3	4	-
Pacjenci z EDSS $\geq 8$ pkt lub u których nastąpił zgon, %	29	36,4	0,29	
Czas ekspozycji na leczenie immunomodulujące <sup>^</sup> , mediana	79,3%	52,5%	<0,0001	

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \*\*Wartość p, po wykluczeniu z analizy pacjentów, u których nastąpił zgon; <sup>^</sup>Czas ekspozycji na leczenie immunomodulujące, rozumiany jako stosunek czasu ekspozycji na leczenie immunomodulujące do czasu obserwacji

Wyjściowa liczba punktów EDSS i zmiana EDSS podczas fazy randomizowanej badania *EU-SPMS* były najważniejszymi czynnikami prognostycznymi dla EDSS po 10 latach ( $R^2=0,47$ ). Możliwości przewidywania zmiany EDSS po 10 latach na podstawie wyników fazy randomizowanej badania były ograniczone ( $R^2=0,12$ ). Obrazowanie

metodą rezonansu magnetycznego zostało uwzględnione w modelach predykcyjnych, jednak wyjaśniało tylko <5% zmienności wyników.

Wyjściowo (miesiąc 0.), 186 pacjentów (51,4%) zostało zrandomizowanych do grupy INFB-1b a 176 pacjentów (48,6%) - do placebo. W roku 3. (miesiąc 36.) leczonych INFB-1b było 143 pacjentów (40%), a 214 pacjentów (60%) pozostawało bez leczenia. W 54. miesiącu, z końcem fazy *open-label extension* 247 pacjentów (68%) było leczonych INFB-1b, 82 pacjentów (23%) pozostawało bez leczenia a 24 pacjentów (7%) otrzymywało inne leczenie. W roku 10. (miesiąc 120.) leczonych INFB-1b było 120 pacjentów (33%), 160 pacjentów (44%) pozostawało bez leczenia, 13 pacjentów (4%) otrzymywało mitoksantron, 11 pacjentów (3%) - INFB-1a, 10 pacjentów (3%) – metotreksat a 24 pacjentom (7%) zmieniono leczenie na alternatywne.

Liczba pacjentów nieotrzymujących leczenia immunomodulacyjnego wzrosła z 82 (23%) w miesiącu 54. do 160 (44%) w roku 10. Mediana czasu ekspozycji na leczenie immunomodulujące (rozumiana jako stosunek czasu ekspozycji na leczenie immunomodulujące do czasu obserwacji) wynosiła 65,2%. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (INFB-1b: 79,3%; PL: 52,5%;  $p < 0,0001$ ).

Wyniki europejskiego wieloośrodkowego, 10-letniego badania typu *extension Kuhle 2016* przeprowadzonego na grupie 362 pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego wskazują, że postępujący charakter SPMS postaje w dużej mierze nieprzewidywalny, w związku z tym potrzebne są lepsze wskaźniki prognostyczne, niż liczba punktów EDSS, czy też badania obrazowe metodą rezonansu magnetycznego.

## 6. EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla interferonu beta-1b pochodzące z badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania obserwacyjne oceniające efektywność praktyczną interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS: *Barcutean 2018/2019* [29, 30] oraz *Rio 2007* [31].

### 6.1. Badanie obserwacyjne retrospektywne *Barcutean 2018/2019*

Zidentyfikowano retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w Klinice Neurologii (*Emergency country Hospital of Targu Mures*) w Rumunii w latach: 2016–2017, opisane w dwóch publikacjach *Barcutean 2018* [29] oraz *Barcutean 2019* [30]. Celem badania *Barcutean 2018* była ocena klinicznego postępu choroby oraz zidentyfikowanie biomarkerów odpowiedzi na leczenie. Następnie oceniano korelację pomiędzy poziomem poszczególnych biomarkerów, a istotnymi klinicznie punktami końcowymi (ARR, EDSS). Z kolei, celem badania *Barcutean 2019* była ocena efektów klinicznych terapii interferonem beta-1b.

Kryteria włączenia pacjentów obejmowały:

- stwardnienie rozsiane zdiagnozowane na podstawie kryteriów McDonalds (2010),
- ciągłe, nieprzerwane leczenie interferonem beta-1b przez co najmniej 10 lat oraz
- brak wcześniejszego leczenia immunomodulującego [29, 30].

Pacjentów przyporządkowano do jednej z dwóch grup, w zależności od stopnia niepełnosprawności mierzonego liczbą punktów EDSS: grupa G1 – pacjenci z EDSS < 4, grupa G2 – pacjenci z EDSS ≥ 4,0 [29, 30]. Dodatkowo w publikacji *Barcuten 2018* doprecyzowano kryteria włączenia do grup G1, G2, wskazując, że grupa G1 obejmuje pacjentów z RRMS a grupa G2 – z SPMS (populacja będąca przedmiotem niniejszej analizy).

Dane dotyczące badanej populacji z uwzględnieniem podziału na subpopulacje w oparciu o wynik EDSS przedstawiono w poniższej tabeli [29, 30].

Tabela 47. Liczebność populacji włączonej do publikacji: *Barcuten 2018, Barcutean 2019*, z uwzględnieniem podziału na subpopulacje G1, G2

Publikacja	Badana populacja		
	G1: EDSS < 4	G2: EDSS ≥ 4,0	łącznie
<i>Barcutean 2018</i> [29]	N=53 (75,71%)	N=17 (24,28%)	N=70
<i>Barcutean 2019</i> [30]	N=51 (65,38%)	N=27 (79,31%)	N=78

Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową dla rozpatrywanej populacji pacjentów z SPMS (grupy G2), przedstawioną zarówno w publikacji *Barcutean 2018*, jak i w publikacji *Barcutean 2019*. Autorzy raportu zdecydowali się przedstawić charakterystyki z obu publikacji, z uwagi na różną liczebność włączonych pacjentów oraz brak informacji wskazujących, że pacjenci z publikacji z 2018 r. zawierają się w populacji uwzględnionej w 2019 r.

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji z SPMS (grupa G2) na podstawie publikacji *Barcutean 2018* oraz *Barcutean 2019*

Cecha populacji/parametr		Badana populacja – subpopulacja G2 (EDSS ≥4,0)	
		<i>Barcutean 2018</i> [N=17]	<i>Barcutean 2019</i> [N=27]
Płeć, n (%)	Kobiety	12 (70,58)	19 (70,37)
	Mężczyźni	5 (29,41)	8 (29,62)
Średni wiek w chwili rozpoczęcia leczenia (SD)		41,41 (8,33)	42,04 (7,52)
Średni czas trwania leczenia [lata] (SD)		13,29 (2,97)	13,59 (2,59)
Czas do rozpoczęcia leczenia, n (%)	Ten sam rok	2 (11,11)	2 (7,4)
	1-3 lat	3 (16,66)	6 (22,22)
	>3 lat	12 (66,66)	19 (70,22)
Pierwotnie zajęty układ czynnościowy, n (%)	O-FS / ON-FS	2 (11,76)	3 (11,11)
	P-FS	8 (47,05)	7 (25,92)
	C-FS	1 (5,88)	4 (14,81)
	S-FS	4 (23,52)	3 (11,11)
	B-FS	2 (11,76)	7 (25,92)
	X-FS	bd	3 (11,11)
Średnia EDSS w chwili rozpoczęcia leczenia, pkt (SD) <sup>1</sup> / (25%-75%) <sup>2</sup>		3,76 (1,66)	3,5 (2,5 – 4,5)
Średnia EDSS w chwili włączenia do badania, pkt (SD) <sup>1</sup> / (25%-75%) <sup>2</sup>		5,94 (0,84)	6,0 (5,0 – 6,5)
Średni czas trwania choroby w latach (SD)		21,29 (7,87)	22,67 (8,36)

FS – układ czynnościowy (ang. *functional system*), P - piramidowy (ang. *pyramidal*), S – dot. zmysłów (ang. *sensory*), O - wzrokowy (ang. *optic*), ON – zapalenie nerwu wzrokowego (ang. *optic neuritis*), C - mózdzkowy (ang. *cerebellar*), B – pień mózgu (ang. *brainstem*), X – wieloobjawowy (*polysymptomatic*), bd – brak danych; <sup>1</sup>dotyczy publikacji *Barcutean 2018*; <sup>2</sup>dotyczy publikacji *Barcutean 2019*

Porównując roczny wskaźnik rzutów choroby w chwili rozpoczęcia i zakończenia leczenia (ARR\_1 vs ARR\_2) stwierdzono istotnie niższy ARR\_2 w grupie G1, podczas gdy w grupie G2 różnica była na pograniczu istotności statystycznej ( $p=0,050$ ) (*Barcutean 2018* [29]).

W publikacji *Barcutean 2019* [30] analiza tego samego punktu końcowego wykazała istotne statystycznie różnice we wszystkich rozpatrywanych grupach (G, G1, G2). Uzyskanie znamienności statystycznej może być związane z większą wielkością próby (tj. liczebnością analizowanej subpopulacji) uwzględnionej w publikacji *Barcutean 2019*. Wartość p dla grupy G2 wyniosła 0,014, wskazując na istotnie niższy roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) po zakończeniu terapii interferonem beta-1b w porównaniu do ARR wyjściowego.

W *Barcutean 2018* przedstawiono także analizę biomarkerów, wskazując na istotną, pozytywną korelację pomiędzy poziomem IL\_25 i EDSS ( $r=0,723$ ,  $p=0,007$ ) w grupie G2. Analiza biomarkerów nie stanowi przedmiotu oceny niniejszej analizy efektywności klinicznej, w związku z tym, autorzy raportu odstąpili od przedstawiania tych wyników.

Podsumowując, autorzy badania *Barcutean 2019* wskazują, że INFB-1b wykazując działanie przeciwzapalne, zmniejsza częstość nawrotów i progresji niepełnosprawności, a tym samym opóźnia rozwój choroby. Istotne jest, aby rozpocząć leczenie INFB-1b tak wcześnie, jak to możliwe - najlepiej po ustaleniu diagnozy MS, co jest powszechnie zalecane w przypadku każdego innego rodzaju DMT.



## 6.2. Badanie obserwacyjne *Rio 2007*

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jednoośrodkowe badanie obserwacyjne: *Rio 2007* [31], w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Betaferon® u pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 7 lat (średni czas obserwacji to 60 miesięcy).

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Rio 2007* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Charakterystyka badania włączonego do dodatkowej analizy efektywności praktycznej (*Rio 2007*)

Badanie	<i>Rio 2007</i> (IV C)
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Metodyka	obserwacyjne
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 52/146 (36%) pacjentów przerwało leczenie
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	<i>Rio 2007</i> [31]
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS z wyjściową oceną w skali EDSS 3-6,5 oraz historią dwóch lub więcej rzutów lub wzrostem o <math>\geq 1</math> punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 146 pacjentów włączonych do badania *Rio 2007*.

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Rio 2007*)

Parametr	<i>Rio 2007</i> (IV C)
Liczebność populacji, N	146
Wiek w latach, średnia	45,1 (10,2)
Płeć męska	38%
Płeć żeńska	62%
Czas trwania choroby	13 (7,8)
Wyjściowa ocena EDSS	5,4 (1,2)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	1,3 (1,3)
Zmiany oceny w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat	1,1 (0,8)
Osoby, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat	58

Podane w tabeli wartości to średnie (SD).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Rio 2007* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 146 pacjentów ze zdiagnozowanym SPMS, z oceną w skali EDSS 3-6,5, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria. Charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu *Rio 2007* została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 51. Charakterystyka interwencji (*Rio 2007*)

Badanie	I	Dawkowanie	Czas trwania badania w latach	Czas obserwacji pacjentów, mediana (zakres)
<i>Rio 2007 (IV C)</i>	Interferon beta-1b	8 MUI co drugi dzień	7 lat	60 miesięcy (12-115 miesięcy)

Badanie obejmowało lata 1998-2005 i pacjentów z SPMS, którzy w tym czasie zgłosili się do kliniki i rozpoczęli terapię interferonem beta-1b.

Nie podano informacji dotyczących stosowania leków dodatkowych innych niż oceniany (tj. interferon beta-1b) podczas badania.

### Wyniki skuteczności praktycznej

- **Potwierdzona progresja niepełnosprawności**

W badaniu *Rio 2007* progresja niepełnosprawności była definiowana jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt u pacjentów z wyjściową oceną w skali EDSS>6), potwierdzony po 6 miesiącach i utrzymujący się do końca okresu obserwacji. Progresja niepełnosprawności różniła się pomiędzy subpopulacją pacjentów, u których zaobserwowano  $\geq 2$  rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania oraz u pacjentów z jednym rzutem lub takich, u których rzuty w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania w ogóle nie wystąpiły.

 Tabela 52. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony przez autorów badania hazard względny wystąpienia progresji niepełnosprawności; INFB-1b (*Rio 2007*)

Badanie	Pacjenci	N	n (%)	HR (95% CI)	p
<b>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</b>					
<i>Rio 2007 (IVC)</i>	$\geq 2$ rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania	61	52 (84)	1,97 (1,27; 3,07) *	0,002*
	$\leq 1$ rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania	85	39 (45)		

#badanie obserwacyjne; \*obliczone przez autorów badania

Z powyższych danych wynika, że u pacjentów z aktywnością rzutową INFB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z  $\leq 1$  rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR (1,97 (95% CI: 1,27; 3,07)) i  $p=0,002$ .

W niniejszym rozdziale omówiono jedynie pojedynczy punkt końcowy, ze względu na brak odpowiedniej liczby danych oraz osobnych wyników dla analizowanej populacji, dotyczących innych punktów końcowych. Powyższe dane potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów.

### Profil bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b

Autorzy badania *Rio 2007* analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b z uwzględnieniem takich punktów końcowych jak: przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane (AEs). Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji mieścił się w zakresie 12-115 miesięcy: dla 129 pacjentów wynosił co najmniej 12 miesięcy, a dla 89 pacjentów co najmniej 3 lata.

- **Przerwanie leczenia**

Badanie *Rio 2007* przerwało 52 na 146 włączonych pacjentów. Powodem rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu były m.in. zdarzenia niepożądane.

Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (*Rio 2007*)

Badanie	Powody przerwania leczenia	Interferon beta-1b; n/N (%)
<i>Rio 2007</i> (IV C)	Decyzja pacjenta	15 (10%)
	Brak skuteczności leczenia	24 (16%)
	Zdarzenia niepożądane	5 (3%)
	Zgony	4 (2,7%)

- **Zdarzenia niepożądane i zgony**

Autorzy badania *Rio 2007* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

Tabela 54. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (*Rio 2007*)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs (N=146 pacjentów)	
<i>Rio 2007</i> (IV C)	Objawy grypopodobne	3 (2%)	
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (0,7%)	
	Krwotok mózgowy	1 (0,7%)	
	Półpasiec	1 (0,7%)	
	Zgony	Sepsa	3 (2%)
		Krwotok płucny	1 (0,7%)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu zaliczono: objawy grypopodobne oraz sepsę. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs jest stosunkowo niska i mieści się w granicach 2%.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 8 MIU jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu SP.

## 7. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 µg/ml) stosowanego w postaci iniekcji podskórnych w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegającą z rzutami, [REDACTED]

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Betaferon® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 09.01.2020 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz Centrum Monitorującego Upsali (*WHO Uppsala Monitoring Centre*).

### 7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon® [36] oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych takich jak: *European Medicines Agency* [32], *Food and Drug Administration* [33], Centrum Monitorującego Upsali (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) [35] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [34].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betaferon® [36].

Mając na uwadze wytyczne AOTMiT [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.



Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [36].

Uzupełniająco w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zaprezentowano także dane pochodzące z dwóch badań nierandomizowanych: *Li 2014* [39] (NCT00370071 [40]) oraz *La Mantia 2006* [41].

### 7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Betaferon®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Betaferon® [36] – data ostatniej aktualizacji na stronie EMA: 19 grudnia 2019 r.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane na podstawie badań po wprowadzeniu leku do obrotu. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). Doświadczenie ze stosowaniem produktu Betaferon® w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane.

**Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu\* w oparciu o ChPL Betaferon® [36].**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		+			
	Małopłytkowość			+		
	Mikroangiopatia zakrzepowa w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS) <sup>2</sup>				+	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne				+	
	Zespół przeciekania włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej <sup>1</sup>					+
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy		+			
	Nadczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy				+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		+			
	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi			+		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
	Jadłowstręt <sup>1</sup>				+	
Zaburzenia psychiczne	Splątanie		+			
	Próby samobójcze, niestabilność emocjonalna			+		
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki			+		
Zaburzenia serca	Tachykardia		+			
	Kardiomiopatia <sup>1</sup>				+	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli <sup>1</sup>				+	
	Tętnicze nadciśnienie płucne <sup>3</sup>					+
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki				+	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		+			
	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zapalenie wątroby			+		
	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby <sup>1</sup>				+	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, łysienie		+			
	Przebarwienie skóry			+		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	+				
	Toczeń rumieniowaty polekowy					+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych <sup>1,2</sup>			+		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok miesięczkowy		+			

\*Częstość występowania – jeśli znana – obliczona w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych N=1093;

<sup>1</sup>Zdarzenia niepożądane pochodzące tylko z okresu po wprowadzeniu do obrotu; <sup>2</sup>Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; <sup>3</sup>Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż u osób przyjmujących rekombinowany interferon beta-1b bardzo często obserwuje się bóle stawów. Często są także: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie

bądź zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej tj.: pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesiączkowy.

W ChPL zostały wymienione działania niepożądane zgłaszane **dopiero** po wprowadzeniu do obrotu:

- zaburzenia pracy nerek, w tym stwardnienie kłębuszków nerkowych (*glomerulosclerosis*), co może ograniczyć czynność nerek, niezbyt często
- znaczna utrata apetytu prowadząca do zmniejszenia masy ciała (anoreksja), rzadko
- choroba mięśnia sercowego (kardiomiopatia), rzadko
- nagła duszność (skurcz oskrzeli), rzadko
- nieprawidłowe działanie wątroby (choroba wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby), rzadko
- zaburzenia dotyczące małych naczyń krwionośnych mogące wystąpić podczas stosowania takich leków jak Betaferon® (układowy zespół przeciekania włośniczkowego), częstość nieznana
- wysypka, zaczerwienienie skóry twarzy, ból stawów, gorączka, osłabienie i inne objawy spowodowane przez lek (toczeń rumieniowaty polekowy), częstość nieznana
- poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc (tętnicze nadciśnienie płucne), częstość nieznana. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnym czasie w trakcie leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia produktem Betaferon®.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon®. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem Betaferon® w dawce 250 mikrogramów (8,0 mln j.m.). Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu Betaferon®. Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć dzięki podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz [36].

Dodatkowo w ChPL preparatu Betaferon®, zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon® i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej [36].

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Betaferon® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem w oparciu o ChPL zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym ocenianej interwencji.

#### **7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPL, WHO-UMC**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach

internetowych *European Medicines Agency* [32], *Food and Drug Administration* [33] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [34] oraz WHO-UMC [35].

Na stronie EMA zidentyfikowano aktualny na dzień 16.10.2019 r. plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) [36]. W poniższej tabeli przedstawiono wykaz zidentyfikowanych / potencjalnych zagrożeń (ryzyk) wskazanych w odnalezionym dokumencie RMP.

**Tabela 56. Wykaz istotnych zagrożeń (ryzyk) i brakujących informacji dla produktu leczniczego Betaferon®/Extavia® [36]**

Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Brak
Istotne potencjalne ryzyka	Brak
Brakujące informacje	<p><b>Stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży:</b></p> <p><u>Czynniki ryzyka i grupy ryzyka:</u> istnieją ograniczone dane dotyczące ekspozycji ocenianej interwencji w drugim i trzecim trymestrze ciąży, co jest oczekiwane z powodu wcześniejszego przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia interferon beta-1b w czasie ciąży. Ograniczone dane dostępne na podstawie doświadczeń post-marketingowych, w tym danych z rejestrów, nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w czasie ciąży.</p> <p><u>Środki minimalizacji ryzyka:</u></p> <p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekcje 4.6 ChPL</li> <li>• Leki wydawane tylko na receptę</li> <li>• Specjalista w dziedzinie ochrony zdrowia</li> </ul> <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul>

W RMP przedstawiono dodatkowo dane pochodzące z rejestru *European Interferon-beta Pregnancy Registry and of cohorts from the Nordic Registers Pregnancy Study* (EUPAS13054; wyniki obejmują 948 ciąż), które wykazały, że częstość występowania zarówno poważnych wad wrodzonych przy porodach żywych, jak i spontanicznych aborcjach występuje na podstawowym poziomie zarówno dla populacji nieleczonych MS, jak i populacji ogólnej. W celu dalszego rozwiązania kwestii dotyczącej niepewności dotyczącej ekspozycji w czasie drugiego i trzeciego trymestru planuje się pierwszy etap badania, aby ocenić wykorzystanie interferonu beta-1b wśród kobiet w ciąży w Szwecji i Finlandii przy zastosowaniu podejścia rozłożonego w czasie po 3 latach, a w razie potrzeby, po 5 latach od wdrożenia etykiety przy wykorzystaniu danych zbiorczych [36].

Informacje przedstawione w aktualnej ChPL wskazują, że duża liczba danych z rejestrów oraz zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu (ponad 1000 wyników ciąż) wskazuje na brak zwiększonego ryzyka poważnych wad wrodzonych w związku z ekspozycją na interferon beta przed zapłodnieniem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Niemniej jednak nie można było dokładnie określić czasu trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze, ponieważ dane były gromadzone w okresie, gdy stosowanie interferonu beta było przeciwwskazane w ciąży i leczenie prawdopodobnie przerywano po stwierdzeniu/potwierdzeniu ciąży. Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące ekspozycji w drugim i trzecim trymestrze ciąży [36].

Na stronie URPL zidentyfikowano zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: interferon beta-1b, w którym wskazuje się, że na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego — rzadkiego, ale ciężkiego zdarzenia [38]. Aktualna ChPL dla Betaferon® zawiera zaktualizowane kwestie dotyczące wskazanego działania niepożądanego [36].



Na stronie FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Betaferon®) dotyczących stosowania ocenianej interwencji w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego.

Na stronie WHO-UMC nie zidentyfikowano informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Betaferon®, aktualne na dzień 9 stycznia 2020 r.

## 7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *Li 2014*

Do poszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono również jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne 3 fazy prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia interferonem beta-1b w dawce wynoszącej 250 µg podawanej co drugi dzień w populacji pacjentów rasy azjatyckiej z RRMS lub SPMS (*Li 2014, NCT00370071*) [39, 40]. Autorzy raportu włączyli badanie *Li 2014* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną dla każdego z pacjentów. Okres trwania badania wynosił 9 miesięcy. Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji *Li 2014* [39] oraz w rejestrze *ClinicalTrials.gov: NCT00370071* [40].

W niniejszej analizie w pierwszej kolejności wykorzystano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła dodatkowego w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej. Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Li 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Charakterystyka badania *Li 2014* [39, 40]

Badanie	<i>Li 2014 (IV C)</i>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	jednoramienne, 3 fazy
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 37/39 pacjentów ukończyło badanie
Źródła finansowania	<i>Bayer Healthcare</i>
Publikacje do badania	<i>Li 2014</i> [39], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov: NCT00370071</i> [40]
Identyfikator badania	<i>NCT00370071</i>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Li 2014* przedstawiono poniżej.

Tabela 58. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (*Li 2014*)

<i>Li 2014 (IV C)</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci rasy azjatyckiej w wieku 16-55 lat ze zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, u których zdiagnozowano co najmniej trzy zmiany na obrazach T2-zależnych oraz co najmniej 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu Gd podczas badania MRI oraz pacjenci, z oceną w skali EDSS w zakresie 0-5</li> <li>Kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych oraz wykazać negatywny wynik testu ciążowego</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci, u których zdiagnozowano jakąkolwiek inną niż MS chorobę, która mogłaby lepiej tłumaczyć objawy i dolegliwości pacjentów, osoby z infekcją HIV, aktywnym zapaleniem wątroby typu A lub kiłą,</li> <li>Historia lub objawy niedoborów odporności, epilepsja niekontrolowana w odpowiedni sposób poprzez leczenie,</li> <li>Inne poważne schorzenia, choroba reumatyczna, choroby serca, choroby psychiczne,</li> <li>Ciąża lub laktacja,</li> </ul>

<i>Li 2014 (IV C)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność jakichkolwiek czynników, które mogą wpływać na wyniki MRI lub inne oceniane w badaniu parametry,</li> <li>• Historia stosowania różnych substancji bez wyraźnych ram czasowych</li> <li>• Alergia na gadolin DTPA</li> <li>• Alergia na białka ludzkie, nietolerancja paracetamolu, ibuprofenu</li> <li>• Wcześniejsza rekrutacja do tego badania</li> <li>• Udział w innym badaniu</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 39 pacjentów włączonych do badania *Li 2014*.

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Li 2014*)

Parametr	<i>Li 2014 (IV C)</i>	
Liczebność populacji, N	39	
Wiek w latach, średnia (pełny zakres)	31,6 (17-58)	
Płeć męska	13	
Płeć żeńska	26	
Typ stwardnienia rozsianego	RRMS	36
	SPMS	3

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Li 2014* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 39 pacjentów z RRMS lub SPMS, z oceną w skali EDSS 0-5, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria. Poniższa tabela przedstawia charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowaną w badaniu *Li 2014*.

Tabela 60. Charakterystyka interwencji (*Li 2014*)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Czas trwania badania	Całkowity czas leczenia
<i>Li 2014 (IV C)</i>	Interferon beta-1b	250 µg co drugi dzień	podskórnie	9 miesięcy	6 miesięcy

Badanie obejmowało 2 fazy: faza przed leczeniem trwająca 3 miesiące, podczas której nie stosowano żadnego specyficznego leczenia przeciw MS, 6-miesięczna faza leczenia (w tym faza miareczkowania trwająca 19 dni).

Nie podano informacji dotyczących stosowania leków dodatkowych innych niż oceniany (tj. interferon beta-1b) podczas badania.

Autorzy badania *Li 2014* analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b w czasie 6 miesięcy trwania badania z uwzględnieniem następujących punktów końcowych: przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (AEs). Ocena bezpieczeństwa tego okresu została przedstawiona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niezamaskowanego interferonu beta-1b (N= 39 pacjentów). Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

▪ **Przerwanie leczenia**

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *Li 2014* przyjęli co najmniej jedną dawkę ocenianego leku i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Badanie ukończyło 37 na 39 włączonych pacjentów. Powodem rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu nie były zdarzenia niepożądane.

Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (*Li 2014*)

Badanie	Powody przerwania leczenia	Interferon beta-1b; n/N (%)
<i>Li 2014 (IV C)</i>	Decyzja pacjenta	2/39 (5,1%)

▪ **Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W badaniu *Li 2014* analizowano również częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious AEs*). U pacjentów stosujących ocenianą interwencję przez 6 miesięcy nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 62. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (*Li 2014*)

Badanie	AEs	Interferon beta-1b; n/N (%)
<i>Li 2014</i> (IV C)	-	0/39 (0%)

▪ **Zdarzenia niepożądane ogółem**

Autorzy badania *Li 2014* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (*Li 2014*)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs N= 39 pacjentów
<i>Li 2014</i> (IV C)	Objawy grypopodobne	16 (41%)
	Zaburzenia czynności wątroby	7 (18%)
	Bóle głowy	6 (15%)
	Bóle mięśni	5 (13%)
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów,	4 (10%)
	zmęczenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zapalenie nosogardła,	3 (8%)
	Spadek poziomu hormonu stymulującego tarczycę we krwi, bóle kończyn, zawroty głowy	2 (5%)
	Ból ucha, szum w uszach, zawroty głowy typu vertigo, niedoczynność tarczycy, zaburzenia ruchów gałek ocznych, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, astenia, generalny ból, złamanie kości strzałkowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, spadek liczby białych krwinek, dolegliwości odczuwane w kończynach, skurcze mięśni, porażenie nerwu twarzowego, drżenie, depresja, krwimocz, kamica nerkowa, krwotok miesięczkowy, opóźnienie miesiączki, nadmierne pocenie się, niedoczulica twarzy, świąd, guzki podskórne	1 (2,6%)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu zaliczono: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

## 7.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania nierandomizowanego *La Mantia 2006* [41]

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno jednoosrodkowe nierandomizowane badanie *La Mantia 2006* [41] prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), w którym oceniano wpływ leczenia interferonem beta-1b, a także interferonem beta-1a oraz innymi lekami na występowanie bólów głowy u pacjentów z RRMS oraz SPMS. Betaferon beta-1b był stosowany w dawce wynoszącej 250 µg podawanej podskórnie co drugi dzień.

Autorzy raportu włączyli badanie *La Mantia 2006* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na analizę występowania bólów głowy przeprowadzoną w populacji składającej się z pacjentów z SPMS oraz RRMS, u których stosowano betaferon beta-1b.

Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji *La Mantia 2006*. Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *La Mantia 2006* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*La Mantia 2006*)

Badanie	<i>La Mantia 2006</i> (IV C)
Liczba ośrodków	jednoosrodkowe
Metodyka	nierandomizowane
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	<i>La Mantia 2006</i> [41]

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *La Mantia 2006* przedstawiono poniżej.

Tabela 65. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (*La Mantia 2006*)

<i>La Mantia 2006</i> (IV C)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z MS, którzy zgłosili się w określonym czasie do kliniki i którzy byli leczeni interferonami lub innymi immunoterapiami przez co najmniej 3 miesiące</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 150 pacjentów włączonych do badania *La Mantia 2006*.

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*La Mantia 2006*)

Parametr	Leczenie interferonami	Inne terapie
Liczebność populacji, N	109	41
Wiek w latach, średnia (zakres)	40 (19-67)	37,2 (23-64)
Płeć męska	39 (36%)	11 (27%)
Czas trwania choroby, średnia (zakres)	13,7 (1-44)	12,8 (3-26)
Wyjściowa ocena EDSS, średnia (zakres)	3,6 (1-8,5)	2,6 (0-6)
Czas trwania terapii, średnia (zakres)	21 miesięcy (3-73)	28 miesięcy (3-71)
Typ MS	RR n (%)	78 (71,6%)
	SP n (%)	31 (28,4%)
Typ leczenia n (%)	Betaferon: 54 (49,5)	Azatiopryna: 27 (66)
	Rebif : 18 (16,5) Avonex: 37 (34)	Octan glatirameru: 14 (34)

Podane w tabeli wartości to średnie (SD).



Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *La Mantia 2006* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 150 pacjentów ze zdiagnozowanym RRSM lub SPMS, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu *La Mantia 2006*.

Tabela 67. Charakterystyka interwencji (*La Mantia 2006*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania	Czas trwania leczenia, średnia (zakres)
<i>La Mantia 2006</i> (IV C)	Interferon beta-1b	250 µg co drugi dzień	Podskórnie	21 miesiące (3-73)

Autorzy badania *La Mantia 2006* analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b z uwzględnieniem punktu końcowego, którym było wystąpienie bólów głowy. Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji mieścił się w zakresie 3-73 miesiące. Badanie *La Mantia 2006* nie zostało przerwane przez żadnego z włączonych pacjentów.

▪ **Zdarzenia niepożądane**

Autorzy badania *La Mantia 2006* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci bólów głowy występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których je obserwowano.

Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (*La Mantia 2006*)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs (N= 54 pacjentów)
<i>La Mantia 2006</i> (IV C)	Bóle głowy <i>de novo</i>	14 (26%)
	Typ bólu głowy	
	Migreny (wszystkie typy)	5/14 (35,7%)
	Bóle głowy typu napięciowego	9/14 (64,3%)

Bóle głowy odnotowano u 26% pacjentów leczonych interferonem beta-1b, przy czym częściej miały miejsce bóle głowy typu napięciowego niż migreny.

## 8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące interferon beta-1b (INFB-1b) z placebo (PL) i przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane (*EU-SPMS 1998* [19-26] i *NA-SPMS 2004* [24-26]), randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (w dawce 8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci w okresie obserwacji do 3 lat, w populacji dorosłych pacjentów z SPMS.

Pomimo, iż badania zaprojektowane były na nieco szerszą populację z SPMS, możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami:

[REDACTED]

[REDACTED] celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. [REDACTED]

Obie analizowane próby kliniczne są wieloośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi (podtyp II A) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, o wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Zarówno eksperyment *EU-SPMS 1998* (zaplanowany na 36 miesięcy leczenia + 3 miesiące okresu obserwacji), jak i badanie *NA-SPMS 2004* (3-letnie) przerwano wcześniej (analiza *interim*) z uwagi na wykazaną skuteczność w badaniu europejskim oraz w oparciu o wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na ich zmianę w badaniu amerykańskim (około 85% danych w każdym badaniu uwzględniono w analizie).

W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny progresji niepełnosprawności: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby.

Autorzy niniejszego raportu nie stwierdzili heterogeniczności metodologicznej i pomimo niewielkich różnic pod względem klinicznym (dotyczącym zaawansowania choroby) podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników dwóch ww. badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji do 3 lat (wszyscy pacjenci byli w badaniu przez co najmniej 2 lata).

<sup>7</sup> Lublin F.D., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.

### 8.1.1. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym [REDACTED] (INFB-1b vs PL)

[REDACTED]. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

W dwóch badaniach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) dla [REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniach są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni dla grupy INFB-1b i 549 dni dla grupy PL (40% kwantyl) w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz okresu 981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL (30% kwantyl) w badaniu *NA-SPMS 2004*. Analizę w próbach przeprowadzono przy użyciu funkcji przeżycia estymowanej krzywą Kaplana-Meiera.

Obliczone przez autorów badania *Kappos 2004* względne ryzyko wystąpienia [REDACTED]

[REDACTED], co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o [REDACTED] w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji.

### 8.1.2. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS (INFB-1b vs PL)

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z SPMS objęto 1343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* wyodrębniono wyniki dla szerszej ujętej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT) dla punktów końcowych skuteczności dotyczących progresji niepełnosprawności, aktywności rzutowej, zmian w obrazach MRI, odpowiedzi na leczenie różnie definiowanej oraz jakości życia, a także dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii (przerwania leczenia, przerwania badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry życiowe i laboratoryjne, a także ocenę stanu psychicznego pacjenta). Dodatkowo, udało się wyekstrahować dane i przedstawić wyniki dla [REDACTED]

[REDACTED] dla następujących punktów końcowych: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności oraz potwierdzona progresja niepełnosprawności.

W ocenie **pierwszorzędowego punktu końcowego: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności** przeprowadzona metaanaliza wyników obu włączonych badań pozwoliła uzyskać wynik istotny statystycznie ( $p=0,0052$ ) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo dla populacji ITT. Wynik ten jest zgodny z wynikiem przedstawionym przez autorów publikacji *Kappos 2004* i wykazuje znamienność kliniczną. W niniejszej analizie przytoczono również wynik dla [REDACTED]

[REDACTED]. A zatem w populacji [REDACTED] względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o [REDACTED] w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora, co stanowi wynik znamieny klinicznie.

Dla populacji ITT szansa wystąpienia **potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów:



OR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93) wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b ( $p=0,0099$ ). Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Ten sam punkt końcowy oceniany w populacji pacjentów z SPMS z rzutami, także wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (OR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89)). A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany **czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego** (EDSS  $\geq 7$ ) był znacząco opóźniony (do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL). Obliczony iloraz szans wystąpienia EDSS  $\geq 7$  wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89) wskazując na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w ramach progresji choroby była średnia zmiana **liczby punktów w skali EDSS** w okresie obserwacji do 3 lat. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ( $p=0,0268$ ).

W ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu **aktywności rzutowej** uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo. Autorzy badań podają, iż średni **roczny wskaźnik rzutów** (ARR) w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla ARR ogółem w okresie 3 lat wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienna klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b ( $p<0,0001$ ). Wynik ten został potwierdzony w analizie tego punktu końcowego dla 1, 2 i 3 roku (EU-SPMS 1998), z istotnością statystyczną otrzymaną w pierwszych dwóch latach (odpowiednio  $p = 0,0095$  i  $p = 0,020$ ). Jak wiadomo ze wzrostem zaawansowania choroby oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b. Obliczona na podstawie danych badania NA-SPMS 2004 różnica średnich końcowych **rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów** wynosi -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p=0,022$ ) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b). **Czas do wystąpienia pierwszego rzutu** był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu NA-SPMS 2004). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie ( $p$  wynosiło od 0,003 do 0,01). Szansa **niewystąpienia rzutu** w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RB wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy. W grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia **ciężkich lub umiarkowanych rzutów** w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w okresie obserwacji do 3 lat (OR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83),  $p=0,0004$ ). Więc szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR = 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) oznacza, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT =11 (95% CI: 8; 25) oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów



INFB-1b zamiast PL aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat (istotność kliniczna obserwowanej różnicy).

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości **zmian w obrazie T2 zależnym MRI** (wykonywanym rocznie) w grupie interferonu beta-1b ( $p < 0,0001$ ). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w analizowanym okresie obserwacji (*interim analysis*). Ponadto w każdym roku obserwowano istotną statystycznie redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem *baseline* dla ostatniej wizyty wynosi -4,89 (95% CI: -6,09; -3,69), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi -17,51 (95% CI: -21,71; -13,31) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ( $p < 0,0001$ ). W badaniu *NA-SPMS 2004* obserwowano istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji ( $p < 0,001$ ). Istotnie większa **liczba nowych lub powiększających się zmian** w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej w próbie *EU-SPMS 1998* wynosi -5,05 (95% CI: -6,48; -3,62) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) ( $p < 0,0001$ ). Szansa **niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI** w grupie ocenianej interwencji jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Korzyść względna braku aktywnych zmian w obrazie MRI wynosi 2,20 (95% CI: 1,67; 2,91) i wskazuje na silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym i znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b. Korzyść dla tego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest więc 2,2 razy wyższa od tej korzyści w grupie PL. Oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 8)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy. W obu włączonych badaniach analizowano również **nowe aktywne zmiany** pojawiające się w obrazie MRI wzmocnionym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz 163 pts w badaniu *NA-SPMS 2004*). Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła -6,67 (95% CI: -11,02; -2,32) dla okresu od 1 do 6 miesięcy oraz -5,53 (95% CI: -8,58; -2,48) dla 19-24 miesięcy. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* odnotowali dla okresu obserwacji 1-6 miesięcy istotne zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 83% liczby nowych zmian wzmocnionych gadolinem w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji. Wyniki te potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej. Dane dla późniejszego okresu obserwacji (19-24 miesięcy) potwierdzają utrzymywanie się tego korzystnego efektu terapii interferonem beta-1b w czasie (88% redukcja nowych zmian w obrazie MRI w badaniu *EU-SPMS 1998*).

W analizie *post-hoc* do badania *EU-SPMS 1998* (*Kappos 2001*), która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła **odpowiedź na leczenie** uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby. Istotność statystyczną uzyskano dla odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów kocowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

W obu włączonych badaniach analizowano **jakość życia** pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat przy użyciu kwestionariusza **SIP** (*EU-SPMS 1998*) w 6-cio miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36 miesiącu oraz przy użyciu **MSQLI** (*NA-SPMS 2004*) co roku, aż do zakończenia badania. Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP nie wykazują znamienności statystycznej wyników w analizowanym okresie obserwacji (3 lata). Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymano w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej jedynie dla 18 miesiąca ( $p < 0,05$ ). Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów **MSQLI** względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3-letnim okresie obserwacji.

W ramach oceny **bezpieczeństwa** terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ( $p = 0,0006$ ) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74)). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów, ani żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65) i jest istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ) na korzyść placebo. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs.

Najczęściej występującymi w grupie leczonej interferonem beta-1b AEs były objawy grypopodobne (43 - 59%), ból (59%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (44 - 52%), stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia (50%), bóle głowy (55%), gorączka (39%), hipertonia (38%), bóle mięśni (23 - 29%) i bezsenność (26%). Natomiast w grupie PL często występowały: ból (59%), bóle głowy (46%), objawy grypopodobne (33 - 37%), hipertonia (27%), bezsenność (25%).

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniki istotne statystycznie na korzyść komparatora (placebo) w porównaniu do INFB-1b w 3-letnim okresie obserwacji wykazano dla wystąpienia objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy, stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego, martwicy i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii. Klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych były odnotowywane rzadko i były jasno związane z leczeniem interferonem beta-1b jedynie w przypadku limfopenii (zmniejszenia liczby limfocytów we krwi).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

## 9. WNIOSKI

### 9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem niniejszego przeglądu była ocena efektywności klinicznej interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym /placebo (BSC/PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego ( [REDACTED]

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*), w których porównywano efektywność kliniczną interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (w dawce 8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci w okresie obserwacji do 3 lat w populacji dorosłych pacjentów z SPMS [REDACTED]

[REDACTED] celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. [REDACTED]

Na podstawie odnalezionych prób, analiza główna niniejszego przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych składała się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej interferonu beta-1b z placebo u pacjentów z SPMS (z uwzględnieniem wyników dla analizowanej subpopulacji z rzutami):
  - badanie *EU-SPMS 1998* – okres obserwacji do 3 lat;
  - badanie *NA-SPMS 2004* – okres obserwacji do 3 lat.

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (w zakresie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) podjęto próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (niskie ryzyko błędu systematycznego) oraz dużą liczebnością próby. łącznie dla populacji pacjentów z SPMS analizą objęto 1 343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. [REDACTED]

[REDACTED] Długość okresu leczenia (2-3 lata) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.



Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami ( ) Rzyzko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest Podobnie dla populacji pacjentów a także dla całej analizowanej populacji ITT (dorośli z SPMS) otrzymano wynik istotny statystycznie i klinicznie na korzyść INFB-1b w porównaniu do PL. A zatem w populacji pacjentów oraz w populacji SPMS względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o odpowiednio i 21% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora.

Analiza statystyczna przeprowadzona w szerszej populacji pacjentów dorosłych z SPMS (populacja ITT) wykazała lepszy profil skuteczności INFB-1b względem placebo dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności poza oceną jakości życia wg MSQLI, dla której wykazano porównywalną skuteczność dla obu grup w okresie obserwacji do 3 lat.

Interferon beta-1b okazał się skuteczniejszy od placebo w ocenie: **rocznego wskaźnika rzutów** ogółem i ARR dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów, **niewystąpienia rzutu, ciężkich lub umiarkowanych rzutów** oraz w ocenie: **potwierdzonej progresji niepełnosprawności, progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS  $\geq 7$ )** i czasu do wystąpienia tej progresji, dla których wykazano umiarkowaną istotność kliniczną różnicy INFB-1b vs PL, a także w ocenie **liczby punktów w skali EDSS i czasu do wystąpienia pierwszego rzutu**, a także **zmian w obrazie MRI** (zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym MRI oraz nowe lub powiększające się zmiany, brak zmian w obrazie MRI u pacjentów z rocznym skanem i nowe aktywne zmiany w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów z co miesięcznym skanem) oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat i odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR. Wyniki badań MRI potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w onsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji względem placebo uzyskano jedynie dla **przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby**.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie enzymów wątrobowych 3. stopnia toksyczności. Żadne z występujących zgonów czy ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Wyniki dla populacji ITT z zakresu bezpieczeństwa na korzyść placebo dla analizowanego porównania otrzymano dla: przerwania leczenia z powodu AEs oraz w ocenie zdarzeń niepożądanych świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego związku między interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia: objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy, stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego, martwicy i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3. i 4. stopnia toksyczności w 3-letnim okresie obserwacji. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS. Aktualnie oceniana interwencja nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” jedynie pacjenci z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby) mają dostęp do leczenia interferonem beta-1b. Chorzy z SPMS są pozbawieni dostępu do aktywnego oraz skutecznego leczenia, otrzymując jedynie leczenie objawowe (co zostało [redacted]). Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Betaferon® w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” pozwoli na wprowadzenie interferonu beta-1b do ścieżki terapeutycznej dla analizowanej populacji pacjentów z SPMS. Wdrożenie programu lekowego dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej umożliwi tym samym dostęp do skutecznej terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co niewątpliwie wpłynęłoby na jakość życia tych chorych. Jak wiadomo, jakość życia pacjentów z SPMS ulega trwałemu pogorszeniu, a opóźnienie tego pogorszenia dzięki terapii interferonem beta-1b miałyby ogromne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

## 9.2. Wnioski dotyczące dłuższego okresu obserwacji

Wyniki europejskiego wieloośrodkowego, obserwacyjnego 10-letniego badania *Kuhle 2016* typu *follow-up* przeprowadzonego na grupie 362 pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego wskazują, że postępujący charakter SPMS postaje w dużej mierze nieprzewidywalny, w związku z tym potrzebne są lepsze wskaźniki prognostyczne, niż liczba punktów EDSS, czy też badania obrazowe metodą rezonansu magnetycznego.

## 9.3. Wnioski z analizy efektywności praktycznej

Wyniki badania *Barcotean 2018/2019* odnoszące się do rocznego wskaźnika rzutów pozwalają wnioskować, że interferon beta-1b zmniejsza roczny wskaźnik rzutów choroby w grupie G2 (pacjenci z SPMS).

Autorzy badania *Barcotean 2019* wskazują, że INFB-1b, wykazując działanie precyzujące, zmniejsza częstość rzutów i progresji niepełnosprawności, a tym samym opóźnia rozwój choroby. Istotne jest, aby rozpocząć leczenie INFB-1b tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej po ustaleniu diagnozy MS, co jest powszechnie zalecane w przypadku każdego innego rodzaju DMT.

Wyniki badania obserwacyjnego *Rio 2007* przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów. Na podstawie tego badania u pacjentów z większą aktywnością rzutową INFB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało



potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z  $\leq 1$  rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS).

#### 9.4. Wnioski z porzerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betaferon<sup>®</sup> do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: bóle stawów. Rzadziej, ale również często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) pojawiają się: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie bądź zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej tj.: pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesięczkowy. Wskazuje się ponadto, że w związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta).

W ChPL dla preparatu Betaferon<sup>®</sup> zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon<sup>®</sup> i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej. Zwraca się jednak uwagę, że działania niepożądane występujące w początkowej fazie leczenia interferonem beta-1b są zazwyczaj przemijające. Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć dzięki podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz.

Na stronie FDA nie zidentyfikowano nowych alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Betaferon<sup>®</sup>) dotyczących stosowania ocenianej interwencji w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego. Z kolei na stronie EMA oraz URPL odnaleziono dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon<sup>®</sup>.

Na stronie EMA zidentyfikowano aktualny na dzień 16.10.2019 r. plan zarządzania ryzykiem (RMP), w którym stwierdza się, że istnieją ograniczone dane dotyczące ekspozycji ocenianej interwencji w drugim i trzecim trymestrze ciąży, co jest oczekiwane z powodu wcześniejszego przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b w czasie ciąży. Planowane jest przeprowadzenie badania, aby ocenić wykorzystanie interferonu beta-1b wśród kobiet w ciąży w Szwecji i Finlandii przy zastosowaniu podejścia rozłożonego w czasie po 3 latach, a w razie potrzeby, po 5 latach od wdrożenia etykiety, z wykorzystaniem danych zbiorczych.

Informacje przedstawione na stronie URPL zawierają zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: interferon beta-1b, w którym wskazuje się, że na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego — rzadkiego, ale ciężkiego działania niepożądanego. Aktualna ChPL dla Betaferon<sup>®</sup> zawiera zaktualizowane kwestie dotyczące wskazanego AE.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki badań *Li 2014* oraz *La Mantia 2006*. W badaniu *Li 2014*, w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia interferonem beta-1b w populacji pacjentów rasy azjatyckiej z RRMS lub SPMS (pacjentów analizowano łącznie), nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ocenianą interwencję przez 6 miesięcy. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni. Należy zauważyć, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi była stosunkowo niska.

W badaniu *La Mantia 2006* oceniano natomiast wpływ leczenia interferonem beta-1b, a także interferonem beta-1a oraz innymi lekami na występowanie bólu głowy u pacjentów z RRMS oraz SPMS (pacjentów analizowano łącznie). Bóle głowy odnotowano u 26% pacjentów leczonych interferonem beta-1b, przy czym częściej miały miejsce bóle głowy typu napięciowego niż migreny. Na podstawie powyższych badań jako najczęściej

występujące zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania rozpatrywanej interwencji odnotowano: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Podsumowując, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon® okazały się objawy grypopodobne, które można łagodzić stosując leki przeciwbólowe, oraz reakcje w miejscu podania leku, które można zredukować stosując automatyczny wstrzykiwacz. Ponadto, działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające.

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.



## 10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

### Ograniczenia analizy

Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Betaferon® jest [REDACTED], obejmującą dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego ([REDACTED])

Ponieważ niemożliwe było odnalezienie prób klinicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b w tak [REDACTED], autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badania *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, prowadzone w nieco szerszej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez),

### Ograniczenia dostępnych danych

Obie zidentyfikowane próby kliniczne: europejska (*EU-SPMS 1998*) i północno-amerykańska (*NA-SPMS 2004*), były zaprojektowane na populację nieco szerszą w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED] A więc dane te zostały uwzględnione w analizie głównej skuteczności interferonu beta-1b w porównaniu z placebo.

W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”, [REDACTED]

W badaniu *EU-SPMS 1998* nie podano danych dotyczących średniej dawki INFB-1b jednakże biorąc pod uwagę charakter badania należy uznać, iż dawkowanie interferonem beta-1b było zgodne z tym wskazanym w ChPL, tj. pacjenci przyjmowali co drugi dzień 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu, przy czym w początkowym okresie dawka była mniejsza i stopniowo wzrastała aż do ww. Dodatkowo, w żadnym badaniu nie przedstawiono zmian w zakresie dawkowania leczenia podstawowego wśród pacjentów w czasie trwania badania.

We włączonych do analizy badaniach wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego do 3 lat.

Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia towarzyszącego: niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol (*EU-SPMS 1998*) oraz ibuprofen (*NA-SPMS 2004*) w celu zminimalizowania wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W czasie zaostrzenia choroby (aktywność rzutowa) stosowano standaryzowane objawowe leczenie steroidami (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3-5 dni). W próbie europejskiej podczas trwania badania pacjenci mogli podjąć maksymalnie trzy leczenie steroidami w ciągu roku. Leczenie rzutów w badaniu *NA-SPMS 2004* było zachowane w tajemnicy przed lekarzem prowadzącym.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie było przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych a objawowe leczenie steroidami było zachowane w tajemnicy przed lekarzem oceniającym, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia:

- Autorzy niniejszego raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu włączonych badań (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym zbieżnym okresie obserwacji, należy jednak mieć na uwadze niewielkie różnice kliniczne w zakresie badanych populacji pomiędzy tymi dwoma eksperymentami; w badaniu europejskim włączono pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (oszacowanym na podstawie czasu jej trwania, obecnej na wyjściu aktywności rzutowej) w porównaniu do badania amerykańskiego, o czym również świadczy odsetek [REDACTED] odpowiednio dla badania *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*;
- Powyższe rozbieżności były konsekwencją niewielkich różnic w kryteriach włączenia pacjentów do tych prób klinicznych: do badania *EU-SPMS 2004* włączano pacjentów z  $\geq 2$  rzutami lub wzrostem o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, a do próby *NA-SPMS 2004* włączano pacjentów ze wzrostem o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania;
- Niewielkie rozbieżności wystąpiły również w odniesieniu do definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności (wzrost punktów w skali EDSS), która w badaniu europejskim musiała się utrzymywać przez co najmniej 3 miesiące, a w badaniu amerykańskim przez co najmniej 6 miesięcy (i nie mniej niż przez 70 dni w obu badaniach);
- W obu badaniach reguła ITT była zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności w ocenie wszystkich punktów poza oczywistą analizowaną [REDACTED] (choć istotne jest, iż przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego punktu końcowego dla populacji ogółem spełniającej regułę ITT) oraz z wyjątkiem punktów końcowych w zakresie zmian w obrazach MRI i oceny jakości życia pacjentów;
- Podsumowując, stwierdzono homogeniczność metodologiczną obu badań włączonych do analizy (w obu próbach podobna metoda randomizacji, podwójne zaślepienie, zaprojektowane w metodyce *superiority* umożliwiające wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby) i niewielkie rozbieżności kliniczne (stadium zaawansowania choroby), pomimo których podjęto próbę przeprowadzenia statystycznej agregacji danych, jako zalecanej metody przedstawienia wyników;

- [REDACTED]
- Z uwagi na niekompletne dane w zakresie istotności statystycznej w ocenie parametrów dotyczących rocznej oceny MRI w badaniu *NA-SPMS 2004* (brak konkretnej wartości p) niemożliwe było obliczenie przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany pomiędzy dwoma grupami.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Należy podkreślić, że uwaga podniesiona przez Agencję i odnosząca się do pierwotnej wersji analizy klinicznej dla Betaferonu z 2015 r., która dotyczyła braku badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS, wydaje się bezzasadna z uwagi na charakter analizowanej jednostki chorobowej. Stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej stanowi chorobę przewlekłą o charakterze postępującym, w której podstawowym celem terapii nie jest prewencja śmierci a opóźnienie progresji niepełnosprawności.

Zgodnie z wytycznymi EMA, a także [REDACTED], analiza kliniczna interferonu beta-1b stosowanego w leczeniu SPMS powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:

- progresją choroby (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), zapobieganie progresji choroby, punkty w skali EDSS);
- rzutami choroby (ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu);
- obrazowaniem rezonansem magnetycznym (tj. objętość lub powierzchnia zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI);
- oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej (*compliance, adherence*);
- jakością życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL) - ocena za pomocą wiarygodnych i zatwierdzonych skal;
- Bezpieczeństwem: zdarzenia niepożądane, rezygnacje pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs), zgony.

Zatem przeżycie całkowite nie jest adekwatnym punktem końcowym, który powinien być rozpatrywany w niniejszej analizie skuteczności klinicznej, zwłaszcza w ocenianym 3-letnim okresie obserwacji.

## 11. DYSKUSJA

### 11.1. Wyszukiwanie

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®), zakończonej w kwietniu 2015 r. Zastosowana wówczas strategia wyszukiwania charakteryzowała się wysoką czułością, co pozwoliło na zidentyfikowanie wszystkich badań pierwotnych i wtórnych dla populacji docelowej zdefiniowanej jako:

[REDACTED]

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego w dn. 27-28.01.2020 r.) dla produktu leczniczego Betaferon® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Jednakże z uwagi na sprecyzowaną, wąską populację (SPMS z rzutami) zastosowano zawężenie na jednostkę chorobową - wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, by umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwa rejestry badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Celem uzyskania dodatkowych informacji dla analizowanej subpopulacji i identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z firmą zlecającą analizę.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono dwie (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo u dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo przedstawiono dane dla interferonu beta-1b na podstawie fazy przedłużonej (*open-label extension*) badania *EU-SPMS (Kuhle 2016)*.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano również dwa badania oceniające efektywność praktyczną interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS, w dłuższym okresie obserwacji: *Barcotean 2018/2019* oraz *Rio 2007*.

Ponadto, w toku wyszukiwania zidentyfikowano 5 przeglądów systematycznych (*Rae-Grant 2018, Melendez-Torres 2017, La Mantia 2012/2013, Nikfar 2010, Filippini 2013*), oceniających efektywność kliniczną interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS, których wyniki zaprezentowano w niniejszej analizie.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zidentyfikowano możliwe działania niepożądane na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz informacji zawartych na stronach internetowych FDA, EMA, URPL, WHO-UMC, jak również na podstawie danych z badań *Li 2014* oraz *La Mantia 2006*.



## 11.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] – w pierwszej kolejności poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych.

Należy podkreślić, że analizowana populacja stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, dla której dostępność aktywnego, a jednocześnie skutecznego leczenia jest ograniczona. Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu, które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b.

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą [REDACTED], jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego Betaferon, jako komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji wybrano: **najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo**.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające wybór komparatora, zostały przedstawione w APD [5].

## 11.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego ([REDACTED])

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Betaferon® jest zatem [REDACTED]

Z uwagi na wysoce wyselekcjonowaną populację pacjentów ujętą we wnioskowaniu o refundację ocenianej interwencji, niemożliwym było odnalezienie badań randomizowanych, które byłyby zaprojektowane na tak wąską populację, ograniczoną jedynie do dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, przebiegającą z rzutami [REDACTED]

W ramach wyszukiwania do niniejszego przeglądu systematycznego odnaleziono jednak badania prowadzone na szerszej populacji pacjentów z SPMS, z których można było [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto warto dodać, iż populacja uwzględniona w badaniu *EU-SPMS 1998* dotyczy aż ok. 70% pacjentów włączonych do eksperymentu z obecnymi rzutami w okresie 2 lat przed włączeniem do badania. W drugim badaniu (*NA-SPMS 2004*) blisko 50% pacjentów włączonych do próby wykazywało aktywność rzutową w okresie 2 lat przed włączeniem.

[REDACTED]

#### 11.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego ([REDACTED])

[REDACTED]

Ze względu na konstrukcję oraz specyfikę badań klinicznych, w przeglądzie uwzględniono próby kliniczne dotyczące chorych dorosłych z SPMS. Autorzy raportu wyekstrahowali z badań dane [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy jednak podkreślić, iż ok. 70% pacjentów w badaniu europejskim i blisko 50% w badaniu amerykańskim miało rzuty w charakterystyce wyjściowej (2 lata przed włączeniem). [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane wskazanie [redacted] we wskazaniu rejestracyjnym oraz jest zgodne z wnioskiem o refundację w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)<sup>9</sup>”), dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Betaferon<sup>®</sup>).

W badaniu *EU-SPMS 1998* randomizacją objęto 718 pacjentów (360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL). Natomiast w próbie klinicznej *NA-SPMS 2004* 939 pacjentów spełniających kryteria włączenia/wykluczenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)<sup>9</sup>, 308 pts do grupy PL. W obydwu eksperymentach klinicznych pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria włączenia do badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, choć można było odnotować pewne cechy różnicujące populacje pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym.

Do obu badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem lub potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej choroby, u których ocena progresji choroby w skali EDSS wynosiła od 3 do 6,5 punktów. Pacjenci włączeni do ww. prób klinicznych mieli wcześniej postać RRMS choroby, po której odnotowano progresję (niezależną od rzutów) trwającą minimum 6 miesięcy. Do badań włączano pacjentów w wieku od 18 lat do 55-65 r.ż. Jedyną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów do badania *EU-SPMS 1998* było włączenie pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS lub wystąpienie  $\geq 2$  rzutów choroby. Natomiast do badania *NA-SPMS 2004* włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat.

Czas trwania choroby jest o ok. 1,5 roku dłuższy w eksperymencie *NA-SPMS 2004*, co również przekłada się na czas trwania wtórnie postępującej postaci MS, który w tym badaniu wynosi ok. 4 lata. W badaniu europejskim natomiast czas od wykazania progresywnego charakteru choroby wyniósł 3,8 lat, lecz czas od diagnozy SPMS – ok. 2,2 lata. Również średnia liczba rzutów 2 lata przed włączeniem do badania była większa w badaniu *EU-SPMS 1998*. Cała populacja ujęta w badaniach obejmowała pacjentów zarówno z rzutami, jak i bez rzutów, jednak warto zauważyć, że odsetek pacjentów z rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat wynosił w badaniu *EU-SPMS 1998* od 71,8 % w grupie PL do 68,1% w grupie INFB-1b, a w badaniu *NA-SPMS 2004*: od 44% w grupie PL do 46% w grupie INFB-1b. Wszystkie powyższe różnice wskazują na fakt, iż populacja pacjentów włączonych do badania europejskiego miała mniej zaawansowaną postać choroby w porównaniu do populacji włączonej do badania *NA-SPMS 2004*.

Pomimo niewielkich różnic klinicznych (zaawansowanie choroby wśród pacjentów włączonych do badań) pomiędzy badaniami, autorzy raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu eksperymentów dla porównania interferonu beta-1b vs PL w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat) w całej populacji pacjentów z SPMS.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków. Oceniane interwencje stosowano przez okres do 3 lat. W badaniu *EU-SPMS 1998* średni czas okresu obserwacji

<sup>9</sup> Grupa terapeutyczna z nieadekwatną dawką, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

w etapowym odcięciu (*cut-off*) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo, natomiast w próbie *NA-SPMS 2004*: 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1 003 dni dla komparatora.

Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [16].

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Betaferon® występujący w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do iniekcji podskórnych (250 µg/ml rekombinowanego interferonu beta-1b po rozpuszczeniu, tj. 8 milionów IU/ml) stosowany co drugi dzień [8]. Według klasyfikacji ATC interferon beta-1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: Cytokiny, Interferony, kod ATC: L03AB08. Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Pomimo, iż mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów, które jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b [8].

Zastosowana dawka oraz długość stosowania ocenianej interwencji były zgodna z CHPL Betaferon®.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe analizy uznano: ocenę progresji niepełnosprawności (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS, potwierdzona progresja niepełnosprawności, punkty w skali EDSS), ocenę aktywności rzutowej (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu), zmiany w obrazie MRI (zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI), jakość życia (SIP, MSQLI) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie metodologicznych wytycznych EMA [16], [redacted] oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii [5].

Mając na uwadze powyższe, ostatecznie do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

#### Skuteczność:

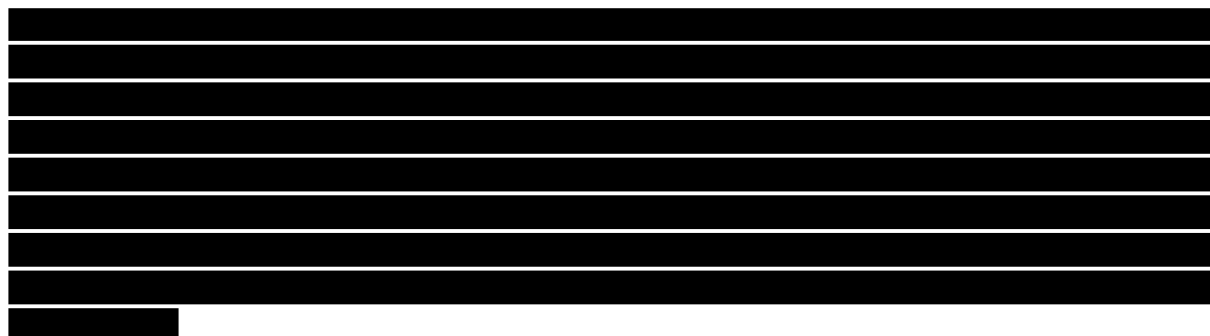
- progresja niepełnosprawności: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, czas do wystąpienia EDSS  $\geq 7$  (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, niewystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI;
- odpowiedź na leczenie;



- jakość życia (ocena wg. SIP i MSQLI),

Bezpieczeństwo:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby);
- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, MADRS),
- parametry laboratoryjne i życiowe.



Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

### 11.5. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMIT) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji.

Oba oceniane eksperymenty (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*) zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Badania te charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż wszystkie włączone do przeglądu systematycznego badania cechuje wysoka wiarygodność wewnętrzna.

Utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w obu włączonych badaniach: europejskim i amerykańskim. Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup.

Badania *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny skuteczności tj. wystąpienie progresji niepełnosprawności.

W badaniach podstawowym zbiorem danych była całkowita populacja pacjentów ITT, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Zdaniem autorów przeglądu, w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT jedynie w ocenie jakości życia oraz zmian w obrazie MRI (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*), a także w ocenie wyników

██████████ W ocenie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz dla wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

## 12. ZAŁĄCZNIKI

### 12.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych (pierwotna analiza z 2015 r.)

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(betaferon)	4
2.	(betaseron)	6
3.	("beta seron")	0
4.	(beneseron)	0
5.	(extavia)	0
6.	("beta ifn 1b")	0
7.	("interferon beta serine")	0
8.	("ifn beta ser")	0
9.	("interferon beta 1b")	22
10.	("interferon beta1b")	1
11.	("beta 1b interferon")	1
12.	("beta1b interferon")	0
13.	("interferon beta 1b, recombinant")	0
14.	("recombinant 17 serine interferon beta")	0
15.	("recombinant beta1b interferon")	0
16.	("recombinant interferon beta 1b")	0
17.	("rifn beta 1b")	0
18.	("sh 579")	0
19.	(sh579)	0
20.	("zk 157046")	0
21.	(zk157046)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	26

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	12
24.	(spms)	7
25.	("chronic progressive multiple sclerosis")	3
26.	("multiple sclerosis, chronic progressive")	0
27.	("secondary progressive multiple sclerosis")	17
28.	("multiple sclerosis, secondary progressive")	0
29.	("progressive relapsing multiple sclerosis")	1
30.	("multiple sclerosis, progressive relapsing")	0
31.	("remittent progressive multiple sclerosis")	0
32.	("multiple sclerosis, remittent progressive")	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	27
34.	#22 AND #33	7

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

**Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "interferon beta-1b" [Supplementary Concept]	874
2.	Search betaferon	1123
3.	Search betaseron	1123
4.	Search "beta seron"	1
5.	Search beneseron	0
6.	Search extavia	1083
7.	Search "beta ifn 1b"	5
8.	Search "interferon beta serine"	8
9.	Search "ifn beta ser"	45
10.	Search "interferon beta 1b"	1076
11.	Search "interferon beta1b"	58



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	Search "beta 1b interferon"	1383
13.	Search "beta1b interferon"	101
14.	Search "interferon beta 1b, recombinant"	278
15.	Search "recombinant 17 serine interferon beta"	22
16.	Search "recombinant beta1b interferon"	23
17.	Search "recombinant interferon beta 1b"	18
18.	Search "rifn beta 1b"	5
19.	Search "sh 579"	28
20.	Search sh579	0
21.	Search "zk 157046"	0
22.	Search zk157046	0
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1528
24.	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1356
25.	Search spms	741
26.	Search "chronic progressive multiple sclerosis"	1572
27.	Search "multiple sclerosis, chronic progressive"	1357
28.	Search "secondary progressive multiple sclerosis"	434
29.	Search "multiple sclerosis, secondary progressive"	3845
30.	Search "progressive relapsing multiple sclerosis"	8
31.	Search "multiple sclerosis, progressive relapsing"	4099
32.	Search "remittent progressive multiple sclerosis"	2690
33.	Search "multiple sclerosis, remittent progressive "	2690
34.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4802
35.	#23 AND #34	205

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015 r.

**Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla interferonu beta-1b**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	betaferon	47
2.	betaseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
3.	"beta seron":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	beneseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	extavia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"beta ifn 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
7.	"interferon beta serine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
8.	"ifn beta ser":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
9.	"interferon beta 1b"	199
10.	"interferon beta1b"	16
11.	"beta 1b interferon"	6
12.	"beta1b interferon"	0
13.	"interferon beta 1b, recombinant"	0
14.	"recombinant 17 serine interferon beta"	0
15.	"recombinant beta1b interferon"	0
16.	"recombinant interferon beta 1b"	5
17.	"rifn beta 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	"sh 579"	0
19.	sh579	0
20.	"zk 157046"	0
21.	zk157046	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	285
23.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
24.	spms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
25.	"chronic progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	"multiple sclerosis, chronic progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	152
27.	"secondary progressive multiple sclerosis"	147
28.	"multiple sclerosis, secondary progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
29.	"progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
30.	"multiple sclerosis, progressive relapsing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
31.	"remittent progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
32.	"multiple sclerosis, remittent progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	347
34.	#22 AND #33	50

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* dla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'betaferon'/exp OR betaferon	4062
2.	betaseron	1215
3.	'beta seron'	1
4.	beneseron	7
5.	extavia	170
6.	'beta ifn 1b'	1
7.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND ('serine'/exp OR serine)	4642
8.	'ifn beta' AND ser	14
9.	'interferon beta 1b'/exp OR 'interferon beta 1b'	4116
10.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b'	690
11.	'interferon'/exp OR interferon AND beta1b	19
12.	beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	1765
13.	beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	19
14.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND 1b, AND recombinant	210

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b,' AND recombinant	76
16.	recombinant AND 17 AND ('serine'/exp OR serine) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta	221
17.	recombinant AND beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	6
18.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b	210
19.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b'	76
20.	rifn AND 'beta 1b'	2
21.	sh AND 579	59
22.	sh579	0
23.	zk AND 157046	0
24.	zk157046	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5389
26.	spms	1502
27.	chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	2286
28.	multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive	2263
29.	secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	3426
30.	multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive	3415
31.	progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis	4016
32.	multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing	4016
33.	remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis	62
34.	multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive	62
35.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	7081
36.	#25 AND #35	528
37.	#25 AND #35 AND [embase]/lim	506

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.



## 12.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych (aktualna wersja)

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(betaferon) OR (betaseron) OR ("beta seron") OR (beneseron) OR (extavia) OR ("beta ifn 1b") OR ("interferon beta serine") OR ("ifn beta ser") OR ("interferon beta 1b") OR ("interferon beta1b") OR ("beta 1b interferon") OR ("beta1b interferon") OR ("interferon beta 1b, recombinant") OR ("recombinant 17 serine interferon beta") OR ("recombinant beta1b interferon") OR ("recombinant interferon beta 1b") OR ("rifn beta 1b") OR ("sh 579") OR (sh579) OR ("zk 157046") OR (zk157046) OR ("Beta-Seron") OR (Beta-IFN-1b) OR ("IFN-Beta Ser") OR ("Ser17 IFN-beta") OR ("Interferon Beta Serine17") OR ("Interferon Beta Ser17") OR ("Serine17 Interferon Beta") OR ("beta interferon [17 serine]") OR ("interferon beta [17 serine]") OR ("interferon beta-1b recombinant") OR ("recombinant beta interferon [17 serine]") OR ("recombinant interferon beta-1b") OR ("rifn beta-1b")	33
2.	(spms) OR ("chronic progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, chronic progressive") OR ("secondary progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, secondary progressive") OR ("progressive relapsing multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, progressive relapsing") OR ("remittent progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, remittent progressive") OR (Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	29
3.	#1 and #2	8
4.	#1 and #2 Publikacje od 2015-01-01	0

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2020 r.

Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("interferon beta-1b" [Supplementary Concept]) OR (betaferon) OR (betaseron) OR ("beta seron") OR (beneseron) OR (extavia) OR ("beta ifn 1b") OR ("interferon beta serine") OR ("ifn beta ser") OR ("interferon beta 1b") OR ("interferon beta1b") OR ("beta 1b interferon") OR ("beta1b interferon") OR ("interferon beta 1b, recombinant") OR ("recombinant 17 serine interferon beta") OR ("recombinant beta1b interferon") OR ("recombinant interferon beta 1b") OR ("rifn beta 1b") OR ("sh 579") OR (sh579) OR ("zk 157046") OR (zk157046) OR ("Beta-Seron") OR (Beta-IFN-1b) OR ("IFN-Beta Ser") OR ("Ser(17) IFN-beta") OR ("Interferon Beta, Serine(17)") OR ("Interferon Beta, Ser(17)") OR ("Serine(17) Interferon Beta") OR ("beta interferon [17 serine]") OR ("interferon beta [17 serine]") OR ("interferon beta-1b, recombinant") OR ("recombinant beta interferon [17 serine]") OR ("recombinant interferon beta-1b") OR ("rifn beta-1b")	1 864
2.	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]) OR (spms) OR ("chronic progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, chronic progressive") OR ("secondary progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, secondary progressive") OR ("progressive relapsing multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, progressive relapsing") OR ("remittent progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, remittent progressive ") OR (Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	7 135
3.	#1 and #2	228
4.	#1 and #2 Filters: Publication date from 2015/01/01	24

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2020 r.

**Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* dla interferonu beta-1b**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Interferon beta-1b] explode all trees	160
2.	"betaferon" OR "betaseron" OR "beta seron" OR "beneseron" OR "extavia" OR "beta ifn 1b" OR "interferon beta serine" OR "ifn beta ser" OR "interferon beta 1b" OR "interferon beta1b" OR "beta 1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "interferon beta 1b, recombinant" OR "recombinant 17 serine interferon beta" OR "recombinant beta1b interferon" OR "recombinant interferon beta 1b" OR "rifn beta 1b" OR "sh 579" OR "sh579" OR "zk 157046" OR "zk157046" OR "interferon beta-1b" OR "Beta-Seron" OR "Beta-IFN-1b" OR "Beta-IFN-1b" OR "IFN-Beta Ser" OR "Ser(17) IFN-beta" OR "Interferon Beta, Serine(17)" OR "Interferon Beta, Ser(17)" OR "Serine(17) Interferon Beta" OR "beta interferon [17 serine]" OR "interferon beta [17 serine]" OR "interferon beta-1b, recombinant" OR "recombinant beta interferon [17 serine]" OR "recombinant interferon beta-1b" OR "rifn beta-1b"	466
3.	#1 OR #2	466
4.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	266
5.	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR "spms" OR "chronic progressive multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, chronic progressive" OR "secondary progressive multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, secondary progressive" OR "progressive relapsing multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, progressive relapsing" OR "remittent progressive multiple sclerosis"	1 045
6.	#3 OR #4	1 045
7.	#3 AND #6	81
8.	#1 and #2 Filters: Publication date from Jan 2015	37

Data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2020 r.

**Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* dla interferonu beta-1b**

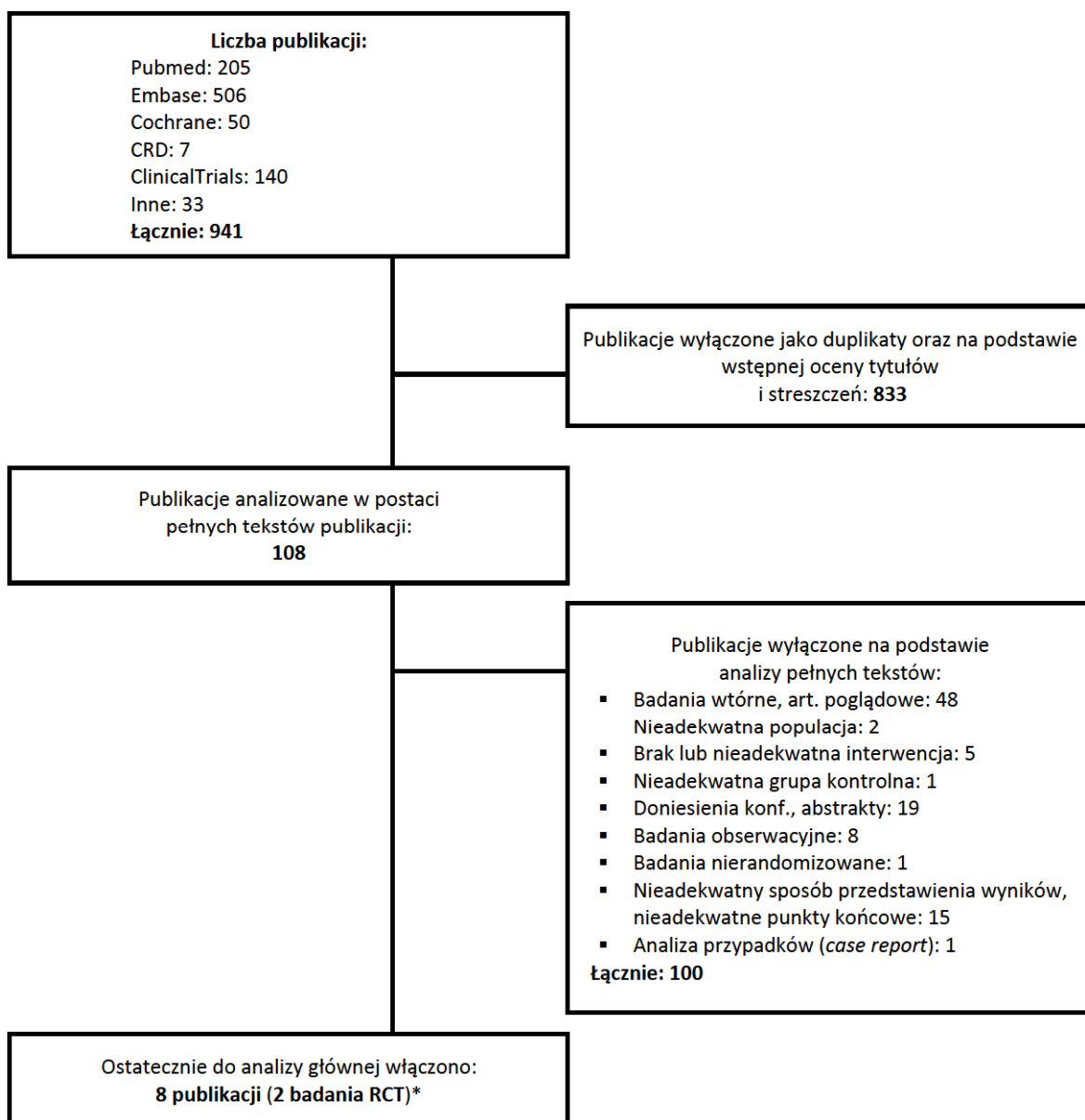
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'betaferon'/exp OR betaferon OR betaseron OR beneseron OR extavia OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND ('serine'/exp OR serine)) OR ('ifn beta' AND ser) OR 'interferon beta 1b'/exp OR 'interferon beta 1b' OR (('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b') OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta1b) OR (beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b, AND recombinant) OR (('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b,' AND recombinant) OR (recombinant AND 17 AND ('serine'/exp OR serine) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta) OR (recombinant AND beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b) OR (recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b') OR (rifn AND 'beta 1b') OR (sh AND 579) OR sh579	7 532

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	OR (zk AND 157046) OR zk157046 OR (interferon AND 'beta 1b') OR 'beta seron' OR 'beta ifn 1b' OR 'ifn-beta ser' OR 'ser(17) ifn-beta' OR 'interferon beta, serine(17)' OR 'interferon beta, ser(17)' OR 'serine(17) interferon beta' OR 'interferon beta [17 serine]' OR 'interferon beta-1b, recombinant' OR 'recombinant beta interferon [17 serine]' OR 'recombinant interferon beta-1b' OR 'rifn beta-1b'	
2.	spms OR (chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR (secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR (multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive) OR (progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis) OR (multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing) OR (remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis) OR (multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive) OR (multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive)	12 542
3.	#1 AND #2	680
4.	#3 AND [embase]/lim	655
5.	#3 AND [embase]/lim AND [1-1-2015]/sd	156

Data ostatniego wyszukiwania: 28.01.2020 r.

### 12.3. Diagram wyszukiwania publikacji

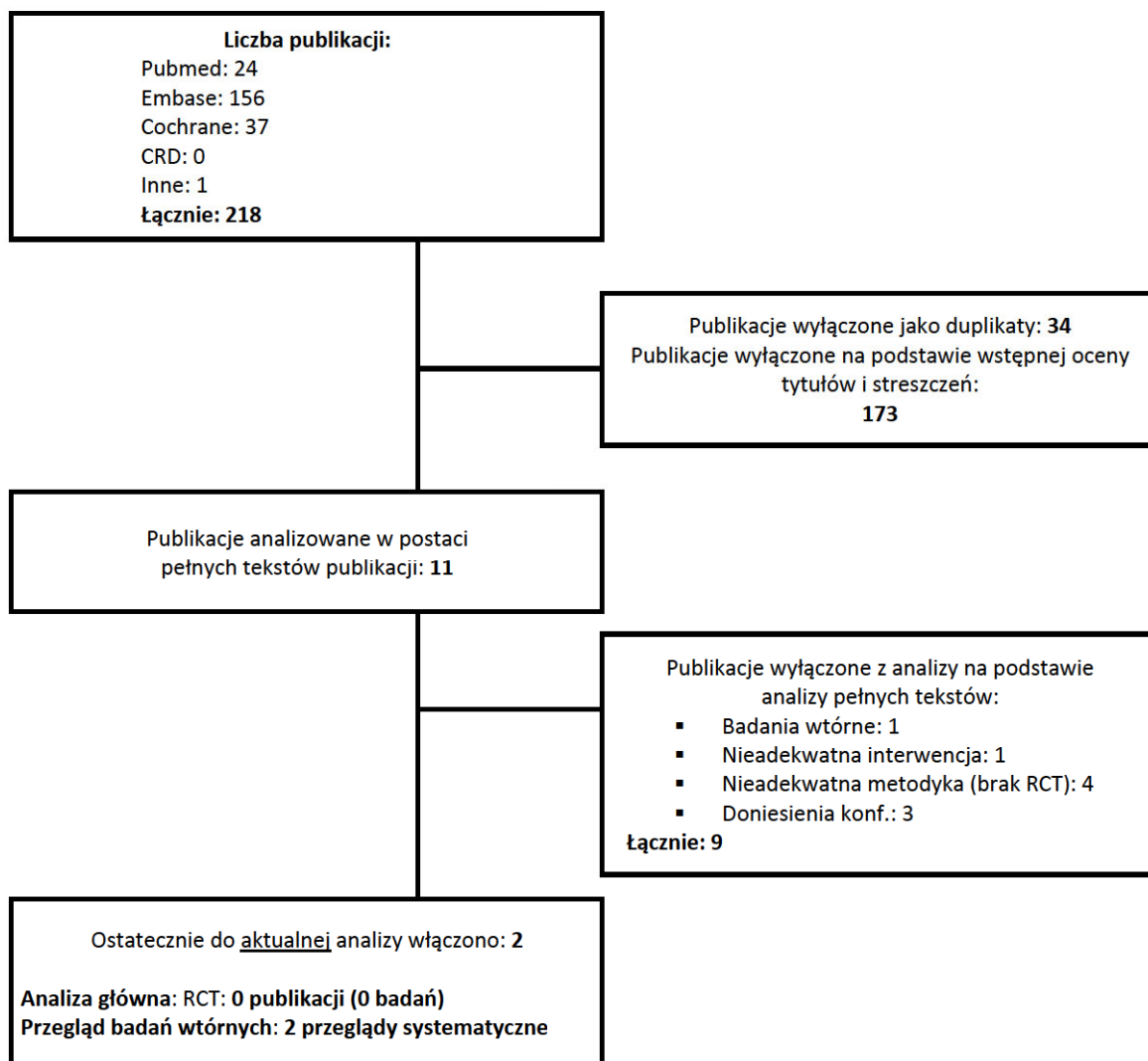
Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (QUOROM), przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy (kwiecień 2015 r.)



\*W ramach przeglądu badań wtórnych analizowano 3 przeglądy systematyczne: *La Mantia 2012/2013, Nikfar 2010, Filippini 2013*



Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (PRISMA) przeprowadzonego na potrzeby aktualnej wersji analizy (styczeń 2020 r.)



## 12.4. Ocena wiarygodności badań

### 12.4.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań z randomizacją zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	
<i>Reporting bias</i>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	
<i>Other bias</i>	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Badania		EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
<i>Selection bias</i>	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie	Niskie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie	Niskie
<i>Performance bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Niskie
<i>Detection bias</i>	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Niskie
<i>Attrition bias</i>	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich	Niskie	Niskie

Badania		EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu	
	przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)		
<b>Reporting bias</b>	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie	Niskie
<b>Other bias</b>	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane

### 12.4.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 79. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy oraz <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> lub wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych <input type="checkbox"/> zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie				

- przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych
- opis metodyki badań

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
- opis ośrodków badania
- zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędów selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?



		nRCTs	
RCTs		Jeśli TAK:	
Jeśli TAK:	<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności	<input type="checkbox"/> autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna <input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych <input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie	
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?			
Jeśli TAK:		<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu	
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?			
Jeśli TAK:		<input type="checkbox"/> włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu <input type="checkbox"/> lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?			
Jeśli TAK:		<input type="checkbox"/> nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach <input type="checkbox"/> lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu	
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?			
Jeśli TAK:		<input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu	
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?			
Jeśli TAK:		<input type="checkbox"/> autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub, <input type="checkbox"/> autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów	

\*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);

- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 80. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
<b>Wysoka</b>	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Umiarkowana</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
<b>Niska</b>	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
<b>Krytycznie niska</b>	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Poniżej zestawiono ocenę wiarygodności przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie. Domeny krytyczne oznaczono podkreśleniem.

Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*La Mantia 2012, La Mantia 2013, Nikfar 2010, Filipini 2013, Melendez-Torres 2017, Rae-Grant 2018*)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	<i>La Mantia 2012</i>	<i>La Mantia 2013</i>	<i>Nikfar 2010</i>	<i>Filipini 2013</i>	<i>Melendez-Torres 2017</i>	<i>Rae-Grant 2018</i>
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
2. <u>Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
4. <u>Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?</u>	TAK	TAK	Częściowo TAK: przeszukano PubMed, Scopus i Cochrane Central Register of	NIE (Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, the Food and Drug	TAK	Częściowo TAK (przeszukano MEDLINE, CENTRAL, EMBASE)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	La Mantia 2012	La Mantia 2013	Nikfar 2010 Controlled Trials	Filippini 2013 Administration (FDA) reports	Melendez-Torres 2017	Rae-Grant 2018
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
7. <u>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE	NIE/TAK	TAK	TAK	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9. <u>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
11. <u>Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
13. <u>Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?</u>	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
15. <u>Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając	TAK	NIE	NIE (brak konfliktu interesów)	NIE (brak konfliktu interesów)	TAK	TAK

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	<i>La Mantia 2012</i>	<i>La Mantia 2013</i>	<i>Nikfar 2010</i>	<i>Filippini 2013</i>	<i>Melendez-Torres 2017</i>	<i>Rae-Grant 2018</i>
otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?						
<b>PODSUMOWANIE OCENY</b>	Niska	Niska	Niska	Niska	Wysoka	Umiarkowana

### 12.4.3. Ocena badań w skali NICE

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

Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?



Tabela 83. Ocena wiarygodności badań w skali NICE: Kuhle 2016, Li 2014, Rio 2007, La Mantia 2006, Barcutean 2018/2019

Pytania	Kuhle 2016	Li 2014	Rio 2007	La Mantia 2006	Barcutean 2018/2019
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0	0	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	0	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	1	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	0	0	1	1
<b>Suma (max.8 punktów)</b>	<b>8/8</b>	<b>7/8</b>	<b>5/8</b>	<b>6/8</b>	<b>5/8</b>

## 12.5. Skale

### 12.5.1. Skale oceny jakości życia

MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:

- *Health Status Questionnaire (SF-36)* – 36 pozycji (0-100 punktów);
- *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *MOS Pain Effects Scale (PES)* – 6 pozycji (6-30 pkt.);
- *Sexual Satisfaction Scale (SSS)* – 5 pozycji (4-24 pkt.);
- *Bladder Control Scale (BLCS)* – 4 pozycje (0-22 pkt.);
- *Bowel Control Scale (BWCS)* – 5 pozycji (0-26 pkt.);
- *Impact of Visual Impairment Scale (IVIS)* – 5 pozycji (0 – 15 pkt.)
- *Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)* – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *Mental Health Inventory (MHI)* – 18 pozycji (0-100 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej);
- *MOS Modified Social Support Survey (MSSS)* – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt) [[http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI\\_-A-User-s-Manual.pdf](http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-A-User-s-Manual.pdf)]

### 12.5.2. Skala Depresji Becka

Tzw. Test Becka – jest to skala samooceny i służy do przesiewowego rozpoznawania u siebie *objawów depresji*. Jednakże jest to tylko narzędzie pomocnicze.

Ocena powinna dotyczyć samopoczucia w wybranym okresie czasu: ostatniej doby, ostatniego tygodnia lub ostatniego miesiąca (należy przy udzielaniu odpowiedzi stosować jednakową miarę czasu).

Na wypełnienie testu powinno poświęcić się ok. 10 min.

	0) nie odczuwam smutku ani przygnębienia
1.	1) często doświadczam smutku lub przygnębienia 2) stale towarzyszy mi smutek i przygnębienie i nie potrafię się uwolnić od tych emocji 3) nieustanne uczucia smutku i nieszczęścia są tak silne, że nie mogę tego wytrzymać
	0) nie odczuwam pesymizmu lub zniechęcenia w odniesieniu do przyszłości
2.	1) na myśl o przyszłości odczuwam obawy lub zniechęcenie 2) czuję, że nie czeka mnie nic dobrego 3) czuję zupełny brak nadziei na przyszłość i nie liczę aby sprawy mogły przybrać korzystniejszy obrót
	0) nie czuję się jak nieudacznik
3.	1) czuję, że częściej niż inni odnoszę niepowodzenia lub zawodzę 2) spoglądając w przeszłość dostrzegam wiele błędów i porażek 3) czuję, że kompletnie zawodzę jako człowiek (rodzic, mąż, żona)
	0) nie narzekam na poczucie braku satysfakcji czy przyjemności
4.	1) to, co dawniej sprawiało mi radość, nie cieszy mnie już tak jak dawniej 2) nie ma już niczego co dawałoby mi satysfakcję 3) wszystko wywołuje u mnie uczucie rozczarowania, niezadowolenia bądź znudzenia
	0) nie dolega mi nadmierne poczucie winy
5.	1) przez sporą ilość czasu towarzyszą mi wyrzuty sumienia 2) często doświadczam poczucia winy 3) stale towarzyszy mi poczucie winy

- 
- 0) nie mam poczucia aby należało mnie ukarać
6. 1) czuję, że powinna mnie spotkać kara  
2) czuję, że zasługuję na karę i spodziewam się jej wymierzenia  
3) mam poczucie, że nieuchronnie spotka mnie kara
- 
- 0) czuję zadowolenie z siebie
7. 1) jestem zawiedziony/ zawiedziona sobą  
2) odczuwam wobec siebie silną niechęć lub obrzydzenie  
3) nienawidzę siebie
- 
- 0) nie czuję się gorszy/gorsza od innych ludzi
8. 1) wyrzucam sobie swoje słabości i popełniane błędy  
2) gdy coś układa się niepomyślnie zawsze obwiniam siebie  
3) przypisuję sobie winę za całe wydarzające się zło
- 
- 0) nie zastanawiam się nad tym żeby odebrać sobie życie
9. 1) w mojej głowie pojawiają się myśli o zabiciu się ale nie zrobiłbym/ zrobiłabym tego  
2) czuję, że lepiej by dla mnie było umrzeć i pragnę śmierci  
3) jeśli pojawi się okazja to pozbawię się życia
- 
- 0) nie zdarza mi się płakać częściej niż zwykle
10. 1) w ostatnim czasie częściej zdarza mi się płakać niż dawniej  
2) ostatnio ciągle płaczę  
3) nawet gdy chce mi się płakać to nie potrafię już tego zrobić
- 
- 0) nie doświadczam ostatnio większej drażliwości lub irytacji niż zazwyczaj
11. 1) ostatnio łatwiej niż dawniej wpadam w irytację lub rozdrażnienie  
2) stale odczuwam rozdrażnienie  
3) wszystko mnie drażni lub nie odczuwam już irytacji wobec rzeczy, które dawniej mnie drażniły
- 
- 0) nie doświadczam utraty zainteresowania innymi ludźmi
12. 1) ostatnio jestem moje zainteresowanie innymi ludźmi jest mniejsze  
2) przeżywam prawie całkowity brak zainteresowania innymi ludźmi  
3) już nie czuję żadnego zainteresowania innymi ludźmi
- 
- 0) podejmowanie decyzji idzie mi równie dobrze jak zazwyczaj
13. 1) ostatnimi czasy mam mniejszą pewność siebie i próbuję odwlekać podejmowanie decyzji  
2) nie daję już rady podejmować decyzji lub robię to resztkami sił  
3) wcale nie potrafię już podejmować decyzji
- 
- 0) mój wygląd nie jest gorszy niż zazwyczaj
14. 1) obawiam się, że wyglądam staro lub nieatrakcyjnie  
2) czuję, że zaszły nieodwracalne zmiany w moim wyglądzie, które powodują że wyglądam nieatrakcyjnie  
3) czuję że wyglądam brzydko bądź odpychająco
- 
- 0) na chwilę obecną moja zdolność do wykonywania pracy jest taka jak zazwyczaj
15. 1) rozpoczęcie jakiegokolwiek czynności wymaga ode mnie sporego wysiłku  
2) muszę wyczerzyć wszystkie siły żeby cokolwiek zrobić  
3) zupełnie nie jestem w stanie pracować
- 
- 0) śpię równie dobrze jak zazwyczaj
16. 1) obecnie po przebudzeniu odczuwam większe zmęczenie niż dawniej  
2) ostatnio wybudzam się 1-2 godziny wcześniej i niełatwo jest mi znowu usnąć  
3) codziennie budzę się zbyt wcześnie i nie udaje mi się już ponownie zasnąć
- 
- 0) nie męczę się bardziej niż zwykle
17. 1) ostatnio męczę się łatwiej niż dawniej  
2) zrobienie czegokolwiek wywołuje u mnie zmęczenie  
3) zmęczenie jest tak silne, że nie jestem w stanie nic zrobić
-

- 
- 0) mój apetyt nie jest gorszy niż zazwyczaj
- 18.** 1) mój apetyt nie jest tak dobry jak w przeszłości  
2) mój apetyt jest obecnie znacznie osłabiony  
3) wcale nie mam już apetytu
- 
- 0) moja waga nie zmalała w okresie ostatniego miesiąca
- 19.** 1) moja waga spadła o ponad 2 kg w okresie ostatniego miesiąca  
2) moja waga spadła o ponad 4 kg w okresie ostatniego miesiąca  
3) moja waga spadła o ponad 6 kg w okresie ostatniego miesiąca
- 
- 0) na chwilę obecną nie obawiam się o moje zdrowie bardziej niż zazwyczaj
- 20.** 1) niepokoją mnie bóle, lub rozstrój żołądka czy zaparcia, bądź inne nieprzyjemne doznania w moim ciele  
2) tak się martwię o moje zdrowie, że trudno mi myśleć o czymkolwiek innym  
3) niepokój o moje zdrowie tak mnie pochłania, że nie mogę już myśleć o niczym innym
- 
- 0) poziom mojego zainteresowania seksem nie zmienił się w ostatnim czasie
- 21.** 1) moje zainteresowanie seksem jest mniejsze niż zazwyczaj  
2) mój poziom zainteresowania seksem jest obecnie znacznie obniżony  
3) nie odczuwam już żadnego zainteresowania seksem
- 

#### Interpretacja wyników

0 – 9 pkt. bez depresji (*minimal*)

10 – 16 pkt. łagodna depresja (*mild*)

17 – 29 pkt. umiarkowana depresja (*moderate*)

30-63 pkt. ciężka depresja (*severe*)



## 13. PIŚMIENNICTWO

### 13.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Warszawa, sierpień 2016. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.

6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269
8. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon (250 µg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf) [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf)
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
11. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*)
12. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
13. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
14. Rommer PS, Stuve O. Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Prophylactic Treatment – Past, Present, and Future Aspects. *Current Treatment Options in Neurology* 2013; 15: 241-258.
16. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1
17. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
18. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.

### 13.2. Analiza główna

19. Kappos L. European Study Group on Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.

20. Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ et al. Interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis: outline of the clinical trial. *Multi Scler* 1995; 1:51-54 (suppl).
21. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K: Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999, 46: 850-859.
22. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001, 57: 1870-1875.
23. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F: Final analysis of the European multicenter trial on IFN(beta)-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 1969-1975.
24. Panitch H. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
25. Unger EF. Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaseron. 13. December 2001: 1-58.
26. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004, 63: 1779-1787.

### **13.3. Efektywność kliniczna interferonu beta-1b na podstawie fazy przedłużonej badania RCT**

28. Kuhle J., Harmeier M., Gugleta K., et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon  $\beta$ -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Apr; 22(4):533-43. doi: 10.1177/1352458515594440.

### **13.4. Efektywność praktyczna**

29. Barcutean L. I., Romaniuc A., Maier S., Bajko Z., Motaitianu A., Adina H., Simu I., Andone S. and Balasa R. Clinical and Serological Biomarkers of Treatment's Response in Multiple Sclerosis Patients Treated Continuously with Interferon beta-1b for More than a Decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018;17(10):780-792
30. Barcutean L.I, Smaranda M., Bajko Z., Motaitianu A., Romaniuc A., Andone S., Balasa R. Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis – More than 10 Years of Experience. *Acta Medica Marisiensis* 2019; 65(1):12-18.
31. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.

### **13.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

32. European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>]
33. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
34. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
35. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
36. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon (250  $\mu$ g/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pl.pdf) [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
37. Summary of Risk Management Plan for Betaferon® / Extavia® (Interferon beta-1b): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/betaferon-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/betaferon-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
38. URPL: <http://urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych>; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-7-10-april-2015-prac\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-7-10-april-2015-prac_pl.pdf) [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
39. Li ZX, Lu CZ, Zhang XH, Cui LY, Xu XH, Radue E et al.: Interferon beta-1b is effective and has a favourable safety profile in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurol Asia* 2014, 19: 179-189.

40. NCT00370071: Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00370071> [data ostatniego dostępu: 15.01.2020 r.]
41. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C: Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006, 12: 476-480.

### 13.6. Przeglądy systematyczne

42. Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*, 2018;90:789-800
43. Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT 2017 VOL. 21 NO. 52*
44. La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1: CD005181; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 420-426.
45. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010, 32(11): 1871-1888.
46. Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.

### 13.7. Badania wyłączone z analizy

#### 13.7.1. Badania wyłączone z analizy dla interferonu beta-1b w 2015 r.

1. Balana M, Lahoz R, Hernandez M, Blanco J: Assessing the quality of life in a spanish population with multiple sclerosis: The slims study. *Value Health* 2012, 15: A556.
2. Barkhof F, Van WJH, Filippi M, Yousry T, Miller DH, Hahn D et al.: T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: Effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001, 124: 1396-1402.
3. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z, Kozubski W, Pankiewicz O: Evaluation of clinical effectiveness of interferon beta1B and direct comparison of interferons beta1B and beta1A in the treatment of sclerosis multiplex. *Aktual Neurol* 2006, 6: 224-231.
4. Baum K, Baumhackl U, Schautzer F, Seelldrayers P, Moonen G, Dive D et al.: Safety and tolerability of a 'refrigeration-free' formulation of interferon beta-1b - Results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2006, 34: 1-12.
5. Bermejo PE, Blasco MR, Sanchez AJ, Roman-Vega L, Ramil E, Rodriguez O et al.: Predicting factors for discontinuation of interferon beta as first-line treatment. *Mult Scler* 2010, 16: S316-S317.
6. Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P: Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: A consensus statement. *J Neurol* 2013, 260: 2959-2963.
7. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O'Leary S: A review of disease-modifying therapies for MS: Maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009, 25: 77-92.
8. Brex PA, Molyneux PD, Smiddy P, Barkhof F, Filippi M, Yousry TA et al.: The effect of INFBeta-1b on the evolution of enhancing lesions in secondary progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 2185-2190.
9. Bridel C, Lalive PH: Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly* 2014, 144.
10. Cantisani TA, Celani MG, Hankey GJ, Sandercock PA: Secondary progressive multiple sclerosis: a shared therapeutic decision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 365.
11. Carrithers MD: Current immunotherapy of multiple sclerosis and future challenges: Relevance of immune-mediated repair. *Curr Pharm Biotechnol* 2012, 13: 1409-1417.
12. Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, Flores AB, Hardeman P, Logan D et al.: Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Ther Adv Neurol Disord* 2012, 5: 205-220.
13. Cendrowski W: [Therapeutic potential of interferon beta-1b and related drugs in multiple sclerosis: comparative meta-analysis]. *Neurol Neurochir Pol* 2001, 35: 125-138.
14. Comi G: Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19: 1428-1436.



15. Cross AH, Cross KA, Piccio L: Update on multiple sclerosis, its diagnosis and treatments. *Clin Chem Lab Med* 2012, 50: 1203-1210.
16. Cross AH, Naismith RT: Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med (GBR)* 2014, 275: 350-363.
17. Cuzzola VF, Palella E, Celi D, Barresi M, Giacoppo S, Bramanti P et al.: Pharmacogenomic update on multiple sclerosis: A focus on actual and new therapeutic strategies. *Pharmacogenomics J* 2012, 12: 453-461.
18. Derwenskus J: Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med* 2011, 78: 161-175.
19. Durieu C, Bayle-Lebey P, Gadroy A, Loche F, Bazex J: [Intravascular papillary endothelial hyperplasia: multiple lesions appearing in the course of treatment with interferon beta]. *Ann Dermatol Venereol* 2001, 128: 1336-1338.
20. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS et al.: Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal INFB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81: 907-912.
21. Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S et al.: Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013, 13.
22. Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Lean A, Luque G et al.: Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002, 249: 1058-1062.
23. Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
24. Fitzner D, Simons M: Chronic progressive multiple sclerosis - pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. *Curr Neuropharmacol* 2010, 8: 1570-159.
25. Freedman MS, Cohen B, Dhib-Jalbut S, Jeffery D, Reder AT, Sandberg-Wollheim M et al.: Recognizing and treating suboptimally controlled multiple sclerosis: Steps toward regaining command. *Curr Med Res Opin* 2009, 25: 2459-2470.
26. Frohman EM, Brannon K, Alexander S, Sims D, Phillips JT, O'Leary S et al.: Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: Prevention, assessment, and management. *Mult Scler* 2004, 10: 302-307.
27. Giovannoni G: Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004, 18: 653-669.
28. Goeb J-L, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB: Psychiatric side effects of interferon-(beta) in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006, 21: 186-193.
29. Goldman MD: New developments in the treatment and management of multiple sclerosis. *J Managed Care Med* 2014, 17: 26-30.
30. Goodin DS, Ebers G, Cutter G, Traboulsee A, Langdon D, Reder AT et al.: Long-term follow-up 20 years after the pivotal interferon beta-1b multiple sclerosis trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2009, 285: S118-S119.
31. Goodin DS, Frohman EM, Garmany J, Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002, 58: 169-178.
32. Gottesman MH, Friedman-Urevich S: Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS). *Mult Scler* 2006, 12: 271-280.
33. Gross HJ, Watson C: Patient demographics and disease-modifying therapy use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 2014, 20: 206-207.
34. Gupta S, Varadarajulu R, Ganjoo RK: Beta-interferons in multiple sclerosis: a single center experience in India. *Ann Indian Acad Neurol* 2010, 13: 132-135.
35. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey MK: Fatigue characteristics in multiple sclerosis: The North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008, 6.
36. Hartung H-P, Haas J, Meergans M, Tracik F, Ortler S: Interferon-(beta)1b in multiple sclerosis therapy: More than 20 years clinical experience. *Nervenarzt* 2013, 84: 679-704.
37. Hawker K: Progressive Multiple Sclerosis: Characteristics and Management. *Neurol Clin* 2011, 29: 423-434.
38. Heidenreich F: Therapy with interferon (beta)-1b in secondary progressive multiple sclerosis with relapses after long-standing immunosuppression with Azathioprine. *Aktuel Neurol Suppl* 2012, 39: S37-S39.



39. Hernandez MA, Mora S: Use of the PRIMUS scale to assess quality of life in a Spanish population of multiple sclerosis patients. *Neurologia* 2013, 28: 340-347.
40. Inglese M, Van Waesberghe JHTM, Rovaris M, Beckmann K, Barkhof F, Hahn D et al.: The effect of interferon (beta)-1b on quantities derived from MT MRI in secondary progressive MS. *Neurology* 2003, 60: 853-860.
41. Jacques F, Gaboury I, Christie S, Grand'Maison F: Combination therapy of interferon Beta-1b and tacrolimus: a pilot safety study. *Mult Scler Int* 2012, 2012: 935921.
42. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J: A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler* 2005, 11: 296-301.
43. Jones JL, Coles AJ: New treatment strategies in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2010, 225: 34-39.
44. Kargiotis O, Paschali A, Messinis L, Papathanasopoulos P: Quality of life in multiple sclerosis: Effects of current treatment options. *Int Rev Psychiatry* 2010, 22: 67-82.
45. Kleinschnitz C, Bittner S, Meuth S: Long-term development under treatment with interferon (beta)-1b and cardiac co-morbidity. *Aktuel Neurol Suppl* 2009, 36: S231-S232.
46. Kreisler A, De SJ, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Verier A et al.: Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003, 107: 154-157.
47. Kuhle J, Gugleta K, Hardmeier M, Ecsedi M, Laaksonen M, D'Hooghe M, Wiendl H, Polman C, Färkkilä M, De Keyser J, Frontoni M, Beckmann K, Kappos L. for the EUSPMS longterm follow-up (LTFU) study group. 10 year follow-up of the European Study of interferon-beta-1b (EUSPMS) in secondary progressive multiple sclerosis – Interim report. Abstract from 22nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis: 27.09.2006 - 30.09.2006.
48. Kuhle J, Hardmeier M, D'Hooghe M, Schmierer K, Polman C, Achiti I, Kappos L, EUSPMS Longterm Follow-Up Study Group. 8 Year Follow-up of the European Study of Interferon Beta-1b (EUSPMS) in Secondary Progressive MS. P06.084. *Neurology* 2004; 62 (Suppl.5).
49. Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hozejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z: Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - A multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 2010, 44: 443-452.
50. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C: Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006, 12: 476-480.
51. La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1: CD005181; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 420-426.
52. Li ZX, Lu CZ, Zhang XH, Cui LY, Xu XH, Radue E et al.: Interferon beta-1b is effective and has a favourable safety profile in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurol Asia* 2014, 19: 179-189.
53. Lily O, McFadden E, Hensor E, Johnson M, Ford H: Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment. *Mult Scler* 2006, 12: 808-813.
54. Loleit V, Biberacher V, Hemmer B: Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol* 2014, 15: 276-296.
55. Loma I, Heyman R: Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol* 2011, 9: 409-416.
56. Lu C, Zhang X, Cui L, Xu X, Radue E, Wang L et al.: Evaluation of efficacy, safety and tolerability of interferon beta-1b in patients of Chinese origin with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010, 16: 272.
57. Lv C, Zhang XH, Cui LY, Xu XH, Radue EW, Wang LR et al.: Evaluation of efficacy safety and tolerability of interferon beta 1b in patients of Chinese origin with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009, 285: S115.
58. Marziniak M, Meuth S: Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2014, 31: 915-931.
59. Mohr DC, Goodkin DE, Masuoka L, Dick LP, Russo D, Eckhardt J et al.: Treatment adherence and patient retention in the first year of a Phase-III clinical trial for the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999, 5: 192-197.
60. Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, Beckmann K, Dahlke F, Filippi M et al.: Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 2191-2197.
61. Molyneux PD, Brex PA, Fogg C, Lewis S, Middleditch C, Barkhof F et al.: The precision of T1 hypointense lesion volume quantification in multiple sclerosis treatment trials: a multicenter study. *Mult Scler* 2000, 6: 237-240.

62. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Barkhof F, Filippi M et al.: The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000, 123: 2256-2263.
63. Moses H, Jr., Brandes DW: Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2008, 24: 2679-2690.
64. Narayanan S, Khan H, Gabriele S, White J: Disease burden among patients with secondary progressive multiple sclerosis currently using disease modifying treatments in Europe union and the United States. *Value Health* 2013, 16: A628.
65. NCT00313976: Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). ClinicalTrials Gov , National Institutes of Health [http://www.clinicaltrials.gov] 2008.
66. NCT00370071: Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials Gov [http://www.clinicaltrials.gov]
67. Nikfar S, Abdollahi M, Rahimi R: Efficacy and tolerability of interferon-beta in all type of multiple sclerosis. *Value Health* 2010, 13: A388.
68. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010, 32(11): 1871-1888.
69. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: New insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annual Review of Medicine* 63, 389-404. 2012.
70. Panitch H, Applebee A: Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: An unmet need for a disease-specific disability. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12: 1511-1521.
71. Plosker GL: Interferon-(beta)-1b: A review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011, 25: 67-88.
72. Polman C, Kappos L, White R, Dahlke F, Beckmann K, Pozzilli C, Thompson A, Petkau J, Miller D, for the European Study Group in Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon β-1b. *Neurology* 2003; 60: 37-43.
73. Polman CH, Kappos L, Dahlke F, Graf R, Beckmann K, Bogumil T, Pozzilli C, Thompson AJ, and the European Study Group on Interferon Beta-1b in SPMS. Interferon beta-1b treatment does nit induce autoantibodies. *Neurology* 2005; 64; 996-1000.
74. Pozzilli C, Schweikert B, Ecari U, Czekalla J, Oentrich W: Factors influencing adherence, quality of life and depression symptoms in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2011, 258: S95.
75. Razazian N, Shokrian N, Bostani A, Moradian N, Tahmasebi S: Study of fatigue frequency and its association with sociodemographic and clinical variables in patients with multiple sclerosis. *Neurosciences* 2014, 19: 38-42.
76. Reder A, Goodin D, Ebers G, Cutter G, Kremenchutzky M, Oger J et al.: Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. *Mult Scler* 2011, 17: S220-S221.
77. Rice GPA, Ebers G, Fredrikson S, Tesser F, Filippini G: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
78. Rich SR, Coleman IC, Cook R, Hum DS, Johnson B, Maves T et al.: Stepped-care approach to treating MS: a managed care treatment algorithm. *J Manag Care Pharm* 2004, 10: S26-S32.
79. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.
80. Romero-Lopez J, Seijo-Martinez M, Del C, V, Amigo-Jorin MC, Arias M, Cortes-Laino JA et al.: [Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia]. *Rev Neurol* 2003, 37: 1001-1004.
81. Rommer PS, Stuve O: Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment-past, present, and future aspects. *Curr Treat Options Neurol* 2013, 15: 241-258.
82. Safic J, Martinovic A, Coric L: Multiple sclerosis treatment. *Farm Glas* 2014, 70: 467-487.
83. Saguil A, Farnell E: Multiple sclerosis: A primary care perspective. *Am Fam Phys* 2014, 90: 644-652.
84. Schenk LK: Development into a secondary progressive course as an indication for a switch of prophylactic treatment to interferon (beta)-1b. *Aktuel Neurol Suppl* 2012, 39: S29-S30.
85. Sczesny-Kaiser M, Schwenkreis P: Synergism of Interferon B-1 and fumaric Acid? *Aktuel Neurol Suppl* 2009, 36: S284-S286.

86. Sidorenko T, Boyko A, Gusev E: Adherence to long-term treatment in MS: Socio-demographic and disease-related factors. *Mult Scler* 2010, 16: S316.
87. Sidorenko T, Boyko A, Gusev E: Adherence to long-term treatment in MS: Role of depression, anxiety and other psychological factors. *Mult Scler* 2010, 16: S164.
88. Smith B, Carson S, Fu R, McDonagh M, Dana T, Chan BKS et al.: 2010.
89. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Kappos L, Miller DH, Polman C et al.: The distribution of magnetic resonance imaging response to interferon(beta)-1b in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005, 252: 1455-1458.
90. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M, for the European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with INF β-1b. *Neurology* 2003; 60: 1462-1466.
91. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M: A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. *Neurology* 2009, 73: 1538-1542.
92. Thompson AJ, Kappos L, Polman CH, Pozzilli C, Dahlke E: Interferon beta-1b delays progression of disability in secondary progressive multiple sclerosis: final results of the european multicentre study. *Mult Scler* 1998, 4: 392.
93. Tilbery CP, Mendes MF, Santos De Oliveira BE, Thomaz RB, Kelian GR: Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: Experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2006, 64: 51-54.
94. Tortorella P, Lagana MM, Saresella M, Tavazzi E, Preti MG, Ricci C et al.: Determinants of disability in multiple sclerosis: An immunological and MRI study. *BioMed Res Int* 2014, 2014.
95. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, De RF, Fuiani A, Di ME et al.: The INFBeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol Sci* 2005, 26 Suppl 4: S179-S182.
96. Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pohlau D, Kugler J: Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: Compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. *Curr Med Res Opin* 2007, 23: 1209-1215.
97. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, Blanc S et al.: Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003, 61: 184-189.
98. Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J et al.: Current treatment strategies for multiple sclerosis - efficacy versus neurological adverse effects. *Curr Pharm Des* 2012, 18: 209-219.
99. Wingerchuk DM, Carter JL: Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014, 89: 225-240.
100. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM: Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012, 34(4): 857-869.

### 13.7.2. Badania wyłączone z aktualizacji analizy w 2019/2020 r.

1. Barcutean, L. I., Romaniuc, A., Maier, S., Bajko, Z., Motataianu, A., Adina, H., Simu, I., Andone, S. and Balasa, R. Clinical and Serological Biomarkers of Treatment's Response in Multiple Sclerosis Patients Treated Continuously with Interferonbeta-1b for More than a Decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17(10): 780-792 **(brak RCT)**
2. Barcutean L.I, Smaranda M., Bajko Z., Motataianu A., Romaniuc A., Andone S., Balasa R. Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis – More than 10 Years of Experience. *Acta Medica Marisiensis* 2019; 65(1):12-18 **(brak RCT)**
3. Butler M, Forte ML, Schwehr N, Carpenter A, Kane RL. Decisional Dilemmas in Discontinuing Prolonged Disease-Modifying Treatment for Multiple Sclerosis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Apr. Report No.: 15-EHC012-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews **(badanie wtórne - przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia do analizy)**
4. Kuhle J., Harmeier M., Gugleta K., et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr; 22(4):533-43. doi: 10.1177/1352458515594440 **(brak RCT; badanie extension do EU-SPMS)**
5. Kotov, S. V., Kudlay, D. A., Lizhdvoy, V. Y., Stashuk, G. A. and Magomedova, S. B. A study of the efficacy of infibeta in patients with multiple sclerosis based on NEDA-3. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(2. Vyp. 2):107-115 **(brak RCT; język – badanie po rosyjsku)**

6. Lorscheider, J., Jokubaitis, V. G., Spelman, T., Izquierdo, G., Lugaresi, A., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., Duquette, P., Girard, M., Prat, A., Grand'Maison, F., Grammond, P., Pucci, E., Boz, C., Sola, P., Ferraro, D., Spitaleri, D., Lechner-Scott, J., Terzi, M., Van Pesch, V., Iuliano, G., Bergamaschi, R., Ramo-Tello, C., Granela, F., Oreja-Guevara, C., Butzkueven, H. and Kalincik, T. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1050-1059 (**nieadekwatna interwencja**)
7. Sirbu, C. A., Caloianu, I., Stoian, F., Micu, M. M. and Plesa, C. F. 17-year adherence to interferon beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis. *ECTRIMS 2018, Berlin; Multiple Sclerosis Journal (2018) 24:2 Supplement (933-934)* (**poster, abstrakt konferencyjny do badania obserwacyjnego**)
8. Wicks, P., Dasmahapatra, P., Wang, V., Thomas, N. P. and Julian, L. Real-world treatment observation in multiple sclerosis: Development of an online platform to measure patients' treatment awareness and experiences, access barriers and decision-making. *Poster. ECTRIMS Online Library. Wicks P. Sep 14, 2016; 145647; EP1552* (**abstrakt konferencyjny**)
9. Thakur D.; Khurana V.; Kroes M.; Adlard N.E. PND8 a systematic literature review of efficacy and safety of disease modifying therapies (DMTS) in secondary progressive multiple sclerosis *Value in Health (2019) 22 Supplement 3 (S738)*. Date of Publication: 1 Nov 2019 (**abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego**)



## SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS).....	17
Tabela 2. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych .	30
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych* .....	31
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy: <i>EU-SPMS 1998</i> i <i>NA-SPMS 2004</i> .....	37
Tabela 5. Przepływ pacjentów w badaniach <i>EU-SPMS 1998</i> i <i>NA-SPMS 2004</i> .....	39
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: <i>EU-SPMS 1998</i> i <i>NA-SPMS 2004</i> .....	41
Tabela 7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań <i>EU-SPMS 1998</i> i <i>NA-SPMS 2004</i> ..	42
Tabela 8. Charakterystyka interwencji ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	44
Tabela 9. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	47
Tabela 10. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR) w populacji ITT; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	50
Tabela 11. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	51
Tabela 12. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	51
Tabela 13. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania); INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	53
Tabela 14. Oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji EDSS $\geq$ 7; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	53
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS $\geq$ 7); INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ).....	54
Tabela 16. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem <i>baseline</i> wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	54
Tabela 17. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	55
Tabela 18. Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1., 2. i 3. roku wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	56
Tabela 19. Średni roczny wskaźnik ciężkich lub umiarkowanych rzutów (ARR <sub>C/U</sub> ) wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	57
Tabela 20. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu wraz z podaną istotnością statystyczną; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	58
Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans niewystąpienia rzutu; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	58
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	60
Tabela 23. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany TLV względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	61
Tabela 24. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany powierzchni zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla okresu do 3 lat; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	62
Tabela 25. Roczna analiza MRI: kumulacyjna średnia liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich ; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	63
Tabela 26. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia/niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie T2 zależnym MRI; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ).....	63
Tabela 27. Średnia liczba nowych aktywnych zmian w obrazie MRI; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> , <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	64

Tabela 28. Średnia liczba i % zmniejszenie się nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ).....	64
Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998 [23]</i> ) ....	65
Tabela 30. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów na wyjściu i zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	66
Tabela 31. Ocena jakości życia wg SIP: średnia zmiana liczby punktów względem <i>baseline</i> wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych dla subpopulacji z potwierdzoną progresją i bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	67
Tabela 32. Ocena jakości życia wg MSQLI: średnia zmiana liczby punktów względem <i>baseline</i> wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	68
Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ) .....	69
Tabela 34. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ) .....	72
Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ) .....	74
Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2,5\%$ pts co najmniej w jednej z grup; INFB-1b+INFB-1b (BSA-adjusted) vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	75
Tabela 37. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ) .....	76
Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia leukopenii i powiększenia węzłów chłonnych; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ).....	81
Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	82
Tabela 40. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu mięśni, wzmożonego napięcia, kurczu nóg i bezsenności; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i> ).....	83
Tabela 41. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu brzucha; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	84
Tabela 42. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wysypki; INFB-1b vs PL ( <i>EU-SPMS 1998</i> ) .....	85
Tabela 43. Różnice średnich zmian w zakresie oceny depresji (BDI) względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ).....	85
Tabela 44. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; INFB-1b vs PL ( <i>NA-SPMS 2004</i> ) .....	86
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa pacjentów fazy przedłużonej do badania <i>EU-SPMS (Kuhle 2016) [28]</i> .....	87
Tabela 46. Wyniki dla pacjentów włączonych do LTFU po 10. latach okresu obserwacji .....	88
Tabela 47. Liczebność populacji włączonej do publikacji: <i>Barcuten 2018, Barcutean 2019</i> , z uwzględnieniem podziału na subpopulacje G1, G2 .....	91
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji z SPMS (grupa G2) na podstawie publikacji <i>Barcutean 2018</i> oraz <i>Barcutean 2019</i> .....	92
Tabela 49. Charakterystyka badania włączonego do dodatkowej analizy efektywności praktycznej ( <i>Rio 2007</i> ) .....	93
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Rio 2007</i> ).....	93
Tabela 51. Charakterystyka interwencji ( <i>Rio 2007</i> ).....	94
Tabela 52. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony przez autorów badania hazard względny wystąpienia progresji niepełnosprawności; INFB-1b ( <i>Rio 2007</i> ) .....	94
Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia ( <i>Rio 2007</i> ) .....	95
Tabela 54. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs ( <i>Rio 2007</i> ).....	95
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych obserwowanych w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu* w oparciu o ChPL Betaferon® [36].....	97
Tabela 56. Wykaz istotnych zagrożeń (ryzyk) i brakujących informacji dla produktu leczniczego Betaferon®/Extavia® [36] .....	100

Tabela 57. Charakterystyka badania <i>Li 2014</i> [39, 40] .....	101
Tabela 58. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Li 2014</i> ).....	101
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Li 2014</i> ) .....	102
Tabela 60. Charakterystyka interwencji ( <i>Li 2014</i> ) .....	102
Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia ( <i>Li 2014</i> ) .....	102
Tabela 62. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Li 2014</i> ) .....	103
Tabela 63. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs ( <i>Li 2014</i> ) .....	103
Tabela 64. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>La Mantia 2006</i> ) .....	104
Tabela 65. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>La Mantia 2006</i> ) .....	104
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>La Mantia 2006</i> ) .....	104
Tabela 67. Charakterystyka interwencji ( <i>La Mantia 2006</i> ).....	105
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs ( <i>La Mantia 2006</i> ).....	105
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b .....	127
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla interferonu beta-1b.....	128
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla interferonu beta-1b .....	130
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla interferonu beta-1b.....	131
Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b .....	133
Tabela 74. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i> dla interferonu beta-1b.....	133
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i> dla interferonu beta-1b .....	134
Tabela 76. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> dla interferonu beta-1b.....	134
Tabela 77. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań z randomizacją zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	138
Tabela 78. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ” .....	138
Tabela 79. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10].....	139
Tabela 80. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 .....	142
Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 ( <i>La Mantia 2012, La Mantia 2013, Nikfar 2010, Filipini 2013, Melendez-Torres 2017, Rae-Grant 2018</i> ) .....	142
Tabela 82. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	144
Tabela 83. Ocena wiarygodności badań w skali NICE: <i>Kuhle 2016, Li 2014, Rio 2007, La Mantia 2006, Barcutesan 2018/2019</i> .....	145



## SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	52
Wykres 2. Metaanaliza ( <i>fixed effects WMD</i> ) średnich zmian liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowych w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	55
Wykres 3. Metaanaliza ( <i>fixed effects WMD</i> ) średniego rocznego wskaźnika rzutu ogółem w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	57
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	59
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	60
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	70
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	71
Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	72
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	73
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił zgon; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	74
Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	78
Wykres 12. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	79
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	80
Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	80
Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	82
Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	84
Wykres 17. EDSS wyjściowe, po 3 latach obserwacji i po 10 latach obserwacji (Źródło: <i>Kuhle 2016</i> ).....	88
Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (QUOROM), przeprowadzonego w ramach pierwotnej analizy (kwiecień 2015 r.).....	136
Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (PRISMA) przeprowadzonego na potrzeby aktualnej wersji analizy (styczeń 2020 r.).....	137