

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

Halina Bartosik-Psujek¹, Zbigniew Stelmasiak¹,
Wojciech Kozubski², Oskar Pankiewicz³

Received: 15.11.2006

Accepted: 05.12.2006

Published: 31.12.2006

Ocena efektywności klinicznej interferonu β -1b oraz porównanie bezpośrednie interferonu β -1b z interferonem β -1a w leczeniu stwardnienia rozsianego

Evaluation of clinical effectiveness of interferon beta1B and direct comparison of interferons beta1B and beta1A in the treatment of sclerosis multiplex

¹ Katedra i Klinika Neurologii AM im. prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel./faks: 081 724 47 20

² Katedra i Klinika Neurologii AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: 061 869 16 14

³ HTA Consulting, ul. Bożego Ciała 3/16, 31-055 Kraków, tel.: 012 421 88 32

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: W artykule przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonu β -1b oraz bezpośredniego porównania efektywności klinicznej interferonu β -1b z interferonem β -1a w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. **Materiał i metoda:** Oceny dokonano na podstawie metaanalizy wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Analizie poddano pierwszorzędowe punkty końcowe, na podstawie których można wnioskować o efektywności terapii, oraz niektóre drugorzędowe punkty końcowe, które pośrednio mogą świadczyć o skuteczności interwencji. Przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznych (m.in. EMBASE, MEDLINE, CENTRAL). **Wyniki:** Analiza skuteczności wykazała, że interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU co drugi dzień jest lekiem o udowodnionej skuteczności wobec pierwszorzędowych punktów końcowych oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w stwardnieniu rozsianym z okresami rzutów i remisji w okresie 2-5 lat leczenia, a także w stwardnieniu rozsianym o przebiegu wtórnie postępującym w okresie 3 lat leczenia. Jest to lek o istotnej klinicznie sile interwencji. Nie udowodniono skuteczności interferonu β -1b w leczeniu pierwotnie przewlekłe postępującego stwardnienia rozsianego. W oparciu o wyniki jednego badania (INCOMIN) stwierdzono, że interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU może być lekiem o wyższej skuteczności w porównaniu z interferonem β -1a podawanym domięśniowo w dawce 6 MIU w stwardnieniu rozsianym z okresami rzutów i remisji w okresie 2 lat leczenia. **Wnioski:** W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że interferon β -1b jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu stwardnienia rozsianego z aktywnością rzutową i być może jest skuteczniejszy od interferonu β -1a podawanego raz w tygodniu.

SŁOWA KLUCZOWE: interferon beta, przegląd systematyczny, stwardnienie rozsiane

Summary

Background: The article presents results of systematic review focusing on clinical effectiveness and safety of interferon β -1b use in patients with multiple sclerosis and its direct comparison with interferon β -1a. **Material and methods:** The assessment is based on meta-analysis of the results of clinical trials identified in the

systematic review that followed Cochrane Collaboration methodology. Primary endpoints related to therapy effectiveness and some secondary endpoints which may indirectly reflect intervention efficacy have been analyzed. Major electronic databases (incl. EMBASE, MEDLINE, CENTRAL) have been searched. **Results:** Interferon β -1b administered subcutaneously in a dose of 8 MIU each other day (e.o.d.) was found to have confirmed effectiveness with regard to analyzed primary endpoints and also an acceptable safety profile in relapsing-remitting multiple sclerosis during a period of 2-5 years and in secondary progressive multiple sclerosis during a period of 3 years. The potency of intervention is regarded as clinically significant. Effectiveness of interferon β -1b in primary multiple sclerosis has not been confirmed. On the basis of the results of a single clinical trial (INCOMIN) it is concluded that interferon β -1b administered subcutaneously in the dose of 8 MIU e.o.d. might have higher efficacy compared to 6 MIU once weekly intramuscular interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis during a period of 2 years. **Conclusions:** The results show that interferon β -1b is a medication with confirmed effectiveness in multiple sclerosis with relapsing activity and could be more effective than interferon β -1a given once a week.

KEY WORDS: interferon beta, systematic review, multiple sclerosis

WSTĘP

Zasadniczym celem leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS) jest modyfikacja naturalnego przebiegu choroby poprzez zmniejszenie częstości nawrotów i stopnia ich nasilenia oraz zahamowanie lub spowolnienie narastania niesprawności chorych czy opóźnienie przejścia choroby w postać postępującą. Do leczenia kwalifikuje się pacjentów z pewnym stwardnieniem rozsianym przebiegającym z rzutami i remisjami (*relapsing-remitting MS*, RRMS), u których w okresie ostatnich dwóch lat wystąpiły co najmniej 2 rzuty choroby albo jeden ciężki – bez pełnego wycofania się objawów neurologicznych. Zaleca się rozpoczęcie leczenia tak szybko, jak to jest możliwe, u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do leczenia oraz jego kontynuację dopóty, dopóki będą osiągane korzyści z leczenia, ewentualnie dopóki nie wystąpi nietolerancja leku⁽¹⁾.

Interferony beta (IFN β), zarówno typu 1b (Betaferon[®]), jak i 1a (Avonex[®], Rebil[®]), zaliczane są do leków pierwszego rzutu w RRMS⁽²⁾. Dopuszczane są też do stosowania u chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacyjnym, u których występuje duże ryzyko rozwinęcia się klinicznie pewnego MS⁽¹⁾.

Dodatkowo IFN β -1b wskazany jest w leczeniu wtórnie postępującej postaci choroby (*secondary progressive MS*, SPMS)^(3,4).

Skuteczność interferonów, a zatem i decyzja o podjęciu leczenia jest kluczowym problemem dla neurologów prowadzących terapię wpływającą na naturalny przebieg choroby. Dalszą kwestią jest wybór preparatu. Wobec ograniczonych danych dotyczących porównania skuteczności poszczególnych interferonów, pochodzących z bezpośrednich badań porównawczych (*head-to-head trials*), decyzja ta oparta jest zazwyczaj na wynikach poszczególnych badań klinicznych czy osobistym doświadczeniu lekarza.

Metaanaliza wiarygodnych, randomizowanych badań klinicznych, będąca ilościową syntezą wyników wielu ba-

dań za pomocą odpowiednich metod statystycznych, dostarcza wyników o najwyższej sile dowodów naukowych. Zagadnienie efektywności klinicznej interferonów było już tematem wcześniej publikowanych metaanaliz. Przykładowo, systematyczny przegląd badań klinicznych interferonów w leczeniu MS przedstawili w 2003 roku w czasopiśmie „Lancet” Filippini i wsp.⁽⁵⁾ Przegląd ten wzbudził wiele kontrowersji, krytycznie odnosili się do niego w tym samym czasopiśmie m.in. Kappos i Kesselring⁽⁶⁾, Goodin⁽⁷⁾, Freedman i wsp.⁽⁸⁾, Paty i wsp.⁽⁹⁾, Rudick i wsp.⁽¹⁰⁾ oraz Kolar i wsp.⁽¹¹⁾ Podnoszono m.in. zagadnienie doboru badań do metaanalizy, w szczególności włączenie do analizy badań z interferonem typu α – lekiem niezarejestrowanym do leczenia MS, kontrowersyjną metodologią analizy wrażliwości uzyskanych wyników czy też ograniczenie przeprowadzonej analizy wyłącznie do rzutowo-remisyjnej postaci choroby.

W niniejszej pracy na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii IFN β -1b zarówno w rzutowo-remisyjnej, jak i wtórnie postępującej postaci MS. Dodatkowo dokonano porównania efektywności klinicznej IFN β -1b z IFN β -1a w leczeniu pacjentów z najczęstszą, czyli rzutowo-remisyjną postacią choroby.

METODA

Analiza efektywności IFN β -1b⁽¹²⁾ została przeprowadzona przez niezależną firmę specjalizującą się w ocenie technologii medycznych – HTA Consulting, na zlecenie firmy Schering Polska.

Przeprowadzono ją na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration.

Analizie poddano pierwszorzędowe punkty końcowe, na podstawie których można wnioskować o efektywności terapii (m.in. częstość i nasilenie rzutów MS, progresja choroby, zmiana wyniku w skali EDSS, konieczność stosowania wózka inwalidzkiego, ocena jakości życia, konieczność stosowania kortykosteroidów, częstość wy-

stępowania działań niepożądanych) oraz niektóre drugorzędowe punkty końcowe, które pośrednio mogą świadczyć o skuteczności interwencji.

Przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznych (m.in. EMBASE, MEDLINE, CENTRAL) z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających stosownej populacji, interwencji oraz metodyce badań klinicznych. Ostatniego wyszukiwania dokonano w październiku 2005 roku.

Uwzględniono wyłącznie wyniki randomizowanych badań klinicznych, które zostały opublikowane w języku angielskim i są dostępne w postaci pełnych tekstów. Każde badanie zostało ocenione niezależnie przez dwie osoby, a w przypadku niezgodności ostateczna ocena była ustalana w drodze wypracowania wspólnego stanowiska przy udziale trzeciego eksperta.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadada⁽¹³⁾, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od tego, czy są spełnione następujące kryteria: obecność i prawidłowość metody randomizacji, obecność i prawidłowość metody zaślepienia, wyłączenie pacjentów z badania i okresu obserwacji. Kumulację wyników przeprowadzono przy użyciu programów Review Manager wersja 4.2.2 i MS Excel.

WYNIKI

Spośród 1258 odnalezionych publikacji po eliminacji powtórzeń do dalszych prac zakwalifikowano w oparciu o pełne teksty 157 pozycji, z których kryteria włączenia do analizy spełniało ostatecznie 7 badań klinicznych (opisanych w 22 publikacjach). Charakterystykę tych badań zestawiono w tabeli 1.

Do analizy efektywności klinicznej interferonu β -1b w porównaniu z placebo w rzutowo-remisyjnej postaci choroby włączono trzy randomizowane badania kliniczne: jedno, którego autorem był Wroe⁽¹⁴⁾, o względnie wysokiej wiarygodności – 4 punkty w skali Jadada oraz badania Knoblera i wsp.⁽¹⁵⁾ i IFNB MS o średniej wiarygodności – obydwa ocenione na 3 punkty w skali Jadada. Badanie IFNB MS zostało przedstawione w 6 doniesieniach naukowych⁽¹⁶⁻²¹⁾.

Do analizy efektywności klinicznej interferonu β -1b względem placebo w SPMS włączono dwa badania randomizowane o wysokiej wiarygodności – 4 punkty w skali Jadada. Badanie North American Study zostało przedstawione w 2 doniesieniach naukowych^(22,23), natomiast badanie European Study w 10 doniesieniach naukowych⁽²⁴⁻³³⁾.

W analizie efektywności klinicznej IFN β -1b względem placebo w pierwotnie postępującym stwardnieniu rozsianym (PPMS) uwzględniono jedno pilotowe randomizowane badanie kliniczne⁽³⁴⁾ o ograniczonej wiarygodności – 2 punkty w skali Jadada.

W analizie porównującej skuteczność kliniczną interferonu β -1b z interferonem β -1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym z okresami rzutów i remisji uwzględniono jedno badanie (INCOMIN)⁽³⁵⁾ o wiarygodności 3 punkty w skali Jadada.

W większości badania zostały opisane jako próby randomizowane z podwójnym zaślepieniem, wyjątek stanowi: badanie INCOMIN, w którym zaślepienie personele dotyczyło wyłącznie oceny obrazów rezonansowych, oraz badanie pilotowe opracowane przez Montalbana⁽³⁴⁾, gdzie nie podano informacji na temat zaślepienia.

W czterech badaniach przedstawiono opis zastosowanej prawidłowej metody randomizacji (European Study, North American Study, INCOMIN, Wroe), a w czte-

Badanie	Liczebność próby	Wskazanie	Droga podania	Dawkowanie	Okres interwencji	Ocena w skali Jadada	Analiza ITT
Wroe, 2005 ⁽¹⁴⁾	98	RRMS	s.c. co 2. dzień	docelowo 8 MIU	3 miesiące	4/5	TAK
IFNB MS (Duquette, 1993) ⁽¹⁶⁾	372	RRMS	s.c. co 2. dzień	1,6, 8 MIU	2 lata (+ wyniki po 3 i 5 latach)	3/5	TAK
Knobler, 1993 ⁽¹⁵⁾	31	RRMS	s.c. 3 razy w tygodniu	0,8, 4, 8, 16 MIU przez pierwsze 24 tygodnie, następnie 8 MIU	3 lata	3/5	BRAK
INCOMIN ⁽³⁵⁾	92 (IFN β -1a) 96 (IFN β -1b)	RRMS	i.m. raz w tygodniu s.c. co 2. dzień	30 μ g (8 MIU) 250 μ g (8 MIU)	24 miesiące	3/5	TAK
North American Study ⁽²³⁾	939	SPMS	s.c. co 2. dzień	do 5 MIU/m ² (maks. 12 MIU)	3 lata	4/5	TAK
European Study ⁽²⁴⁾	718	SPMS	s.c. co 2. dzień	8 MIU	3 lata	4/5	TAK
Montalban, 2004 ⁽³⁴⁾	73	PPMS	s.c. co 2. dzień	8 MIU	2 lata	2/5	TAK

Tabela 1. Charakterystyka badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RR/WMD (CI _{95%})	NNT (CI _{95%})	Nr ref.	Udowodniona skuteczność
Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden rzut MS	3 miesiące	RR=0,34 (0,13; 0,87)	5,54	14 (2,87; 77,15)	TAK
	2 lata	RR=0,82 (0,71; 0,95)	6,56 (3,83; 22,91)	16	TAK
	3 lata	RR=0,89 (0,80; 1,00)	10,89 (5,45; 8723,32)	14,16	TAK
Liczba rzutów rocznie na jednego pacjenta	2 lata	MD=-0,43	x	16	TAK
	3 lata	MD=-0,37	x	16	TAK
	5 lat	MD=-0,34	x	16	TAK
Liczba rzutów o średnim i dużym nasileniu rocznie na jednego pacjenta	2 lata	MD=-0,22	x	16	TAK
	5 lat	x	x	16	TAK
Mediana czasu do wystąpienia rzutu (dni)	2 lata	IFN – 295 PL – 153	x	16	TAK
	3 lata	IFN – 264 PL – 147	x	16	TAK
Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją	3 lata	RR=0,73 (0,46; 1,15)	NS	16	NIE
	5 lat	RR=0,72 (0,56; 1,04)	NS	16	NIE
Odsetek pacjentów z progresją	3 lata	RR=0,68 (0,47; 0,98)	8,06 (4,16; 124,99)	16	TAK
Zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych	2 lata	WMD=-0,28	x	16	NIE
	3 lata	x	x	15,16	NIE
Mediana czasu do wystąpienia potwierdzonej progresji	5 lat	IFN – 4,79 PL – 4,18	x	16	NIE
Odsetek pacjentów wykluczonych z badania z powodu braku skuteczności leczenia	2 lata	RR=0,10 (0,01; 0,76)	13,65 (8,06; 44,57)	16	TAK
	3 lata	RR=0,23 (0,07; 0,73)	11,94 (7,01; 40,10)	15,16	TAK
Odsetek pacjentów hospitalizowanych	3 lata	RR=0,63 (0,39; 1,03)	NS	16	NIE
Odsetek pacjentów leczonych kortykosteroidami	3 miesiące	RR=0,51 (0,22; 1,16)	NS	14	NIE
Odsetek pacjentów z aktywnymi ogniskami	5 lat	RR=0,77 (0,66; 0,90)	5,13 (3,27; 11,91)	16	TAK
Średnia liczba aktywnych ognisk na jednego pacjenta	5 lat	MD=-3,72	x	16	TAK
Średnia liczba nowych ognisk na jednego pacjenta	5 lat	MD=-1,77	x	16	TAK
Zmiana powierzchni ognisk w badaniu MRI	2 lata	MD=-20,1%	x	16	TAK
	3 lata	MD=-23,3%	x	16	TAK

RR – ryzyko względne; WMD – średnia różnica ważona; MD – średnia różnica; x – brak danych.

Tabela 2. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności – interferon β -1b vs placebo (RRMS)

rech dodatkowo dokładny opis sposobu podwójnego zaślepienia (European Study, North American Study, IFNB MS, Knobler i wsp.).

RZUTOWO-REMISYJNA POSTAĆ STWARDNIENIA ROZSIANEGO (RRMS)

INTERFERON β -1B VERSUS PLACEBO

Na podstawie trzech badań włączonych do analizy⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, o okresie leczenia od 3 miesięcy do 3 lat, wykazano, że interferon β -1b podawany podskórnie w stwardnieniu rozsiانym z okresami rzutów i remisji jest lekiem o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS w okresie 3 miesięcy ($p=0,02$) oraz 2 ($p=0,008$) i 3 lat ($p=0,05$);
- zmniejszenie liczby rzutów MS przypadających rocznie na jednego pacjenta w okresie 2 ($p=0,0001$), 3 ($p=0,0004$) i 5 lat ($p=0,0006$);
- wydłużenie mediany czasu do wystąpienia rzutu MS w badaniu w okresie 2 ($p=0,015$) i 3 lat ($p=0,028$);
- zmniejszenie odsetka pacjentów z progresją MS w okresie 3 lat leczenia ($p=0,04$);
- zmniejszenie odsetka pacjentów wykluczonych z badania z powodu nieskuteczności leczenia w okresie 2 ($p=0,03$) i 3 lat ($p=0,01$);
- zmniejszenie odsetka pacjentów z aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w okresie 5 lat ($p=0,001$);
- zmniejszenie liczby aktywnych i nowych ognisk w okresie 3 ($p=0,0089$ i $0,0026$) i 5 lat ($p=0,001$);
- zmniejszenie pola powierzchni aktywnych ognisk w okresie 2 ($p<0,001$) i 3 lat ($p=0,002$).

Nie wykazano korzystnego wpływu IFN β -1b ($p>0,05$) na:

- zmniejszenie odsetka pacjentów z „potwierdzoną progresją” MS w okresie 3 i 5 lat („potwierdzoną progresję” zdefiniowano jako utrzymujący się podczas dwóch kolejnych wizyt wzrost punktacji w skali EDSS o min. 1 pkt);
- średnią zmianę wyników w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych w okresie 2 i 3 lat;
- wydłużenie mediany czasu do wykazania potwierdzonej progresji choroby w okresie 5 lat;
- zmniejszenie odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu rzutów MS w okresie 3 lat;
- zmniejszenie odsetka leczonych kortykosteroidami w okresie 3 miesięcy leczenia.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w porównaniu z placebo interferon β -1b istotnie statystycznie częściej wywołuje objawy grypopodobne (na podstawie wyników badania⁽¹⁴⁾ i⁽¹⁶⁾, bez uwzględnienia wyników badania⁽¹⁵⁾): gorączkę, bóle mięśni lub stawów, a także stan zapalny w miejscu iniekcji, powiększenie węzłów chłonnych, limfocytopenię, neutropenię, podwyższony poziom AIAT

oraz bezsenność. W grupie interferonu β -1b częściej występowały istotne działania niepożądane, które były przyczyną wykluczenia z badania, w porównaniu z grupą placebo.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonem β -1b a placebo w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: depresja, samobójstwa/próby samobójcze.

Wniosek: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU jest lekiem o udowodnionej skuteczności wobec większości pierwszorzędowych punktów końcowych oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii stwardnienia rozsiانego z okresami rzutów i remisji w okresie 2-5 lat leczenia. Jest to lek o istotnej klinicznie sile interwencji⁽¹²⁾.

INTERFERON β -1B VERSUS INTERFERON β -1A – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Wyniki jednego badania INCOMIN⁽³⁵⁾ (z zaślepieniem dotyczącym jedynie oceny obrazów badania MRI), o okresie obserwacji wynoszącym 2 lata, wskazują, że interferon β -1b jest lekiem skuteczniejszym niż interferon β -1a w odniesieniu do:

- zmniejszenia odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS ($p=0,04$);
- zmniejszenia odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją choroby ($p=0,007$);
- zmniejszenia odsetka pacjentów z nowymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T2-zależnych ($p=0,0005$);
- zmniejszenia odsetka pacjentów z ogniskami demielinizacyjnymi wzmacniającymi się po podaniu gadolinu ($p=0,001$);
- zmiany oceny nasilenia choroby w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych ($p=0,009$).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interferonami dotyczącej zmniejszenia częstości rzutów MS.

W badaniu INCOMIN wykazano, że w grupie IFN β -1b częściej występują reakcje skórne w miejscu iniekcji w porównaniu z grupą leczoną IFN β -1a. Z drugiej strony nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN β -1b a IFN β -1a w odniesieniu do częstości występowania objawów grypopochodnych, gorączki, bólów głowy, zmęczenia, bólów mięśni i depresji, a także w odniesieniu do odsetka pacjentów wykluczonych z badania z powodu działań niepożądanych oraz z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Wniosek: Interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU może być lekiem o wyższej skuteczności, w porównaniu z interferonem β -1a podawanym domięśniowo w dawce 6 MIU, wobec istotnych pierwszorzędowych punktów końcowych w stwardnieniu rozsiانym z okre-

sami rzutów i remisji w okresie 2 lat leczenia. Wniosek ten wymagałby jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach bezpośrednio porównawczych (*head-to-head*). Obydwa leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa; wyjątek stanowiły reakcje skórne w miej-

scu iniekcji, które częściej pojawiały się w grupie interferonu β -1b. Powyższe wnioski mogą być obarczone błędem, gdyż zostały oparte na wynikach jednego tylko badania z populacją o umiarkowanej wielkości (188 osób), o wiarygodności 3 pkt w skali Jadada⁽¹²⁾.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RR/WMD/MD (CI _{95%})	NNT (CI _{95%})	Nr ref.	Udowodniona skuteczność
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS	3 lata	RR=0,86 (0,77; 0,95)	13,38 (7,94; 42,54)	23,24	TAK
Odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS o umiarkowanym lub dużym nasileniu	3 lata	RR=0,78 (0,69; 0,90)	10,96 (7,07; 24,36)	23,24	TAK
Średnia liczba rzutów MS na pacjenta	3 lata	WMD=-0,21 (-0,27; -0,16)	x	23,24	TAK
Mediana czasu do wystąpienia rzutu MS	2,5 roku	IFN – 644 dni PL – 403 dni	x	24	TAK
	3 lata	x	x	23	TAK
Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją (2 wizyty)	3 lata	RR=0,90 (0,80; 1,01)	NS	23,24	NIE
Odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją (3 wizyty)	3 lata	RR=0,88 (0,77; 1,004)	NS	23,24	NIE
Zmiana wyniku w skali EDSS	3 lata	WMD=-0,15 (-0,25; -0,05)	x	23,24	TAK
40. percentyl czasu do potwierdzonej progresji	2,5 roku	x	x	24	TAK
Odsetek pacjentów wykluczonych z badania z powodu braku skuteczności leczenia	3 lata	RR=0,53 (0,37; 0,76)	17,75 (11,50; 38,93)	23,24	TAK
Odsetek pacjentów poruszających się na wózku inwalidzkim	3 lata	RR=0,65 (0,50; 0,86)	10,12 (6,23; 26,93)	24	TAK
Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu rzutów MS	3 lata	RR=0,88 (0,76; 1,02)	NS	24	NIE
Poprawa jakości życia	x	x	x	23,24	NIE
Odsetek pacjentów leczonych kortykosteroidami	3 lata	RR=0,79 (0,72; 0,88)	8,40 (5,84; 14,92)	23,24	TAK
Odsetek pacjentów z aktywnymi ogniskami	3 lata	RR=0,77 (0,70; 0,84)	5,13 (3,87; 7,62)	24	TAK
Średnia liczba aktywnych ognisk	3 lata	MD=-12,3	x	23	TAK
Zmiana powierzchni ognisk	3 lata	WMD=-5,3 (-8,44; -2,16)	x	23	TAK
Zmiana objętości ognisk	3 lata	WMD=-4,89 (-6,11; -3,67)	x	24	TAK
Zmiana średniej liczby aktywnych ognisk	3 lata	WMD=-5,05 (-6,48; -3,62)	x	24	TAK

RR – ryzyko względne; WMD – średnia różnica ważona; MD – średnia różnica; x – brak danych.

Tabela 3. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej IFN β -1b w porównaniu z placebo w leczeniu SPMS

WTÓRNIE POSTĘPUJĄCE STWARDNIENIE ROZSIANE (SPMS)

INTERFERON β -1B VERSUS PLACEBO

Na podstawie dwóch badań włączonych do analizy^(23,24), o okresie interwencji wynoszącym 3 lata, wykazano, że interferon β -1b, podawany podskórnie w dawce 8 MIU, we wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego jest lekiem o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do:

- zmniejszenia odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS ($p=0,004$);
- zmniejszenia średniej liczby rzutów MS na jednego pacjenta w ciągu roku ($p<0,05$);
- zmniejszenia odsetka pacjentów wymagających terapii kortykosteroidami ($p<0,0001$);
- zmniejszenia odsetka pacjentów wykluczonych z badania z powodu nieskuteczności leczenia ($p=0,0004$);
- zmiany powierzchni i objętości ognisk demielinizacyjnych ($p<0,05$);
- zmniejszenia liczby nowych aktywnych ognisk demielinizacyjnych ($p=0,003$).

Nie wykazano wpływu interferonu β -1b na:

- zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją MS podczas dwóch i trzech kolejnych wizyt;
- zmniejszenie odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu rzutów MS;
- jakość życia pacjentów.

Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej IFN β -1b w leczeniu SPMS przedstawiono w tabeli 3. W analizie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie interferonu β -1b wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów grypopodobnych, dreszczy, bólu żołądka, bólu mięśni, reakcji skórnych, stanu zapalnego czy martwicy w miejscu iniekcji, wysypki, limfocytopenii, leukopenii oraz podwyższonego poziomu ALAT. W grupie interferonu β -1b częściej niż w grupie placebo występowały działania niepożądane, będące przyczyną wykluczenia z badania.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonem β -1b a placebo w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: anemia, ciężka trombocytopenia, podwyższony poziom ASPAT oraz samobójstwa lub próby samobójcze. Niejednoznaczne wyniki uzyskano dla częstości występowania gorączki oraz wzmożonego napięcia mięśniowego.

Przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej badania oceniające skuteczność terapii INF β -1b u chorych z wtórnie postępującą postacią SM przyniosły rozbieżne wyniki szczególnie odnośnie do wpływu na progresję choroby. Wykazane w badaniu europejskim istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych z potwierdzoną progresją nie zostało potwierdzone w badaniu amerykańskim. Podobne rezultaty dotyczą wydłużenia mediany czasu do wykazania potwierdzonej progresji choroby,

poprawy wyników w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowych czy zmniejszenia odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS o umiarkowanym lub dużym nasileniu. Uzyskane rozbieżne wyniki między badaniem europejskim i amerykańskim można tłumaczyć różnicami między grupami chorych włączonych do oceny w poszczególnych próbach. Pacjenci w grupie amerykańskiej byli starsi (≤ 65 vs ≤ 55 lat), mieli dłuższy czas trwania fazy postępującej (2 lata vs 1 rok), mniej rzutów oraz bardziej zaawansowaną fazę postępującą niż pacjenci w badaniu europejskim^(22,24,26).

Podsumowując tę część analizy, można stwierdzić, że w stwardnieniu rozsianym wtórnie postępującym interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU jest lekiem o udowodnionej skuteczności wobec większości pierwszorzędowych punktów końcowych w okresie 3 lat leczenia, jest też lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jednak wobec rozbieżnych wyników prób klinicznych przyjmuje się, że w przypadku wtórnie postępującej postaci MS leczenie IFN β -1b jest najbardziej efektywne u chorych, u których obecne są kliniczne lub zobrazowane w badaniu MRI cechy procesu zapalnego (postać postępująca z rzutami, obecne ogniska wzmacniające się po podaniu gadoliny); należy je stosować u pacjentów spełniających powyższe kryteria⁽¹⁾.

PIERWOTNIE POSTĘPUJĄCE STWARDNIENIE ROZSIANE (PPMS)

Wyniki pojedynczego badania pilotowego⁽³⁴⁾ wskazują, że interferon β -1b jest lekiem o nieudowodnionej skuteczności w leczeniu pierwotnie przewlekłe postępującego stwardnienia rozsianego – PPMS, z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych.

PODSUMOWANIE

Interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU jest lekiem o udowodnionej skuteczności wobec pierwszorzędowych punktów końcowych oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w stwardnieniu rozsianym z okresami rzutów i remisji w okresie 2-5 lat leczenia. Jest również lekiem o udowodnionej skuteczności wobec większości pierwszorzędowych punktów końcowych oraz o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w stwardnieniu rozsianym wtórnie postępującym w okresie 3 lat leczenia. Jest to lek o istotnej klinicznie sile interwencji. Interferon β -1b podawany podskórnie w dawce 8 MIU może być lekiem o wyższej skuteczności w porównaniu z interferonem β -1a w leczeniu RRMS. Wskazują na to m.in. mniejszy odsetek pacjentów z co najmniej jednym rzutem MS, mniejszy odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją choroby czy też z nowymi ogniskami demielinizacyjnymi. Powyższy wniosek może być obarczony błędem, gdyż został oparty na wynikach jednego tylko

badania, z niezbyt liczną próbą (188 osób) i o średniej wiarygodności, z uwagi na brak zaślepienia w badaniu (3 pkt w skali Jadada). Obydwa leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Wyjątek stanowią reakcje skórne w miejscu iniekcji, które częściej występowały w grupie interferonu β -1b.

Nie udowodniono skuteczności interferonu β -1b w leczeniu pierwotnie przewlekłe postępującego stwardnienia rozsianego.

PIŚMIENICTWO:

- Rieckmann P., Toyka K.V., Bassetti C. i wsp.: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group: Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J. Neurol.* 2004; 251: 1329-1339.
- Paty D.W., Hartung H., Ebers G.C. i wsp.: Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6 (supl. 1): S1-S35.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego – Betaferon, www.emea.europa.eu.
- Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. Jr i wsp.: Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines: 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 (artykuł przetłumaczony na język polski: Goodin D.S., Frohman E.M., Garmany G.P. Jr i wsp.: Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego. Raport Podkomitetu Oceny Leków i Technologii Amerykańskiej Akademii Neurologii oraz Rady Stwardnienia Rozsianego ds. Wytycznych Praktyki Klinicznej. *Neurol. Prakt.* 2002; 2: 37-48).
- Filippini G., Munari L., Incorvaia B. i wsp.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
- Kappos L., Kesselring J.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1821-1822.
- Goodin D.S.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1821.
- Freedman M., King J., Oger J. i wsp.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1822-1823.
- Paty D., Arnason B., Li D., Traboulsee A.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1822.
- Rudick R.A., Cookfair D.L., Griffin J. i wsp.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1824.
- Kolar O.J., Bauerle J.A., Lee H.: Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 361: 1825.
- Pankiewicz O., Gąsiorowski M., Łanda K., Władysiek-Blicharz M.: Ocena efektywności klinicznej interferonu beta 1b oraz porównanie bezpośrednio interferonu beta 1b z interferonem beta 1a w leczeniu stwardnienia rozsianego. Kraków 2006, dostępne na stronie www.hta.pl.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i wsp.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials* 1996; 17: 1-12.
- Wroe S.J.: Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon β -1b in people with multiple sclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33: 309-318.
- Knobler R.L., Greenstein J.I., Johnson K.P. i wsp.: Systemic recombinant human interferon- β treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J. Interferon Res.* 1993; 13: 333-340.
- Duquette P., Girard M., Despault L.; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
- Paty D.W., Li D.K.; UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-667.
- Paty D.W., Li D.K.B.; UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon- β -1b (Betaseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 1440.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Interferon β -1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-1285.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group: Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon β -1b: experience during the first three years [komentarz w: *Neurology* 1997; 49: 641-642]. *Neurology* 1996; 47: 889-894.
- Zhao G.J., Koopmans R.A., Li D.K. i wsp.: UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group: Effect of interferon β -1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. *Neurology* 2000; 54: 200-206.
- Panitch H., Miller A., Paty D., Weinschenker B.; North American Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS: Interferon β -1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
- Opracowanie FDA dotyczące badania North American <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/ifnbchi-031403r2.pdf>
- Kappos L., Polman C., Pozzilli C. i wsp.: European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS: Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- Miller D.H., Molyneux P.D., Barker G.J. i wsp.: Effect of interferon- β 1b 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- β 1b in secondary progressive multiple sclerosis. Ann. Neurol.* 1999; 46: 850-859.
- Kappos L., Polman C., Pozzilli C. i wsp.: European Study Group in Interferon β -1b in Secondary-Progressive MS: Final analysis of the European multicenter trial on IFN β -1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001; 57: 1969-1975.
- Freeman J.A., Thompson A.J., Fitzpatrick R. i wsp.: European Study Group on Interferon- β 1b in Secondary Progressive MS: Interferon- β 1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001; 57: 1870-1875.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 241.