

Peginterferon beta-1a – nowa postać interferonu beta-1a

Peginterferon beta-1a – a new form of interferon beta-1a

Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Zdzisław Maciejek, Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz, e-mail: z.maciejek@wp.pl

Streszczenie

W 2014 roku, po zakończeniu próby klinicznej III fazy ADVANCE, do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego wprowadzono nową pegylovaną postać interferonu beta-1a o wydłużonym czasie działania. Do badania zakwalifikowano 1512 chorych ze 183 ośrodków z 26 krajów (500 uczestników przyjmowało placebo, 512 – peginterferon beta-1a w dawce 125 µg podawany podskórnie co 2 tygodnie, 500 – peginterferon beta-1a w dawce 125 µg podawany podskórnie co 4 tygodnie). Grupy były zbliżone pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby i niepełnosprawności ocenianej w Expanded Disability Status Scale. Cel badania stanowiła ocena skuteczności i bezpieczeństwa pegylowanego interferonu beta-1a po 2 latach terapii w porównaniu z grupą placebo, która w drugim roku również otrzymywała ten lek. Skuteczność peginterferonu beta-1a podawanego co 2 tygodnie w porównaniu z placebo przejawiała się redukcją rocznego wskaźnika rzutów (o 37%), liczby nowych lub powiększonych ognisk T2-zależnych (o 67%), ryzyka wystąpienia rzutu (o 39%) i ryzyka utrwalonej 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności (o 33%). Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące kuracji (94% chorych) to odczyn w miejscu wkłucia, objawy grypopodobne, gorączka i bóle głowy. U 16% osób przyjmujących lek co 2 tygodnie i 22% otrzymujących go co 4 tygodnie odnotowano poważne objawy niepożądane (rzuty, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych). Reasumując: leczenie peginterferonem beta-1a cechowały skuteczność, dobra tolerancja i bezpieczeństwo.

Słowa kluczowe: RRMS, peginterferon beta-1a, MRI, NEDA

Abstract

In 2014 after phase 3 ADVANCE clinical study was finished, a new, pegylated form of interferon beta-1a with less frequent dosing was accepted for treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. One thousand five hundred and twelve patients with relapsing-remitting multiple sclerosis were enrolled to the ADVANCE study from 183 sites in 26 countries (500 to the placebo group, 512 to the 125 µg subcutaneous peginterferon beta-1a every 2 weeks group and 500 to the 125 µg subcutaneous peginterferon beta-1a every 4 weeks group). The investigated groups were similar in terms of age, sex, duration of the disease and disability rated using the Expanded Disability Status Scale. The primary and secondary endpoints were efficacy and safety of 2-year peginterferon beta-1a treatment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis compared to the placebo group, which after 1 year also received peginterferon beta-1a 125 µg every 2 or every 4 weeks. The results from the 2-year ADVANCE study demonstrate efficacy of treatment with peginterferon beta-1a 125 µg administered subcutaneously every 2 weeks compared with placebo: significantly reduced annualized relapse rate (by 37%), the number of new/newly enlarged T2 lesions (by 67%), the risk of relapse (by 39%) and the risk of 12-week sustained disability progression (by 33%). The most common adverse events (94% of patients) associated with peginterferon beta-1a treatment were: injection site reactions, flu-like symptoms, pyrexia and headache. Sixteen percent of patients taking the study drug every 2 weeks and 22% of patients taking the study drug every 4 weeks reported serious adverse events; relapse, pneumonia and urinary tract infections were the most common. Interpretation: the treatment with peginterferon beta-1a with less frequent administration is effective, well tolerated and safe for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Key words: RRMS, peginterferon beta-1a, MRI, NEDA

WPROWADZENIE

Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS) interferonem beta (IFN β) jest dostępne od 1993 roku. Obecnie na rynku znajdują się cztery interferony beta: IFN β -1b w dawce 250 μ g podawanej co drugi dzień podskórnie (preparaty Betaferon i Extavia), IFN β -1a w dawce 30 μ g podawanej raz w tygodniu domięśniowo (Avonex) oraz IFN β -1a w dawce 44 μ g podawanej trzy razy w tygodniu podskórnie (Rebif). Wszystkie rodzaje interferonu beta zaliczane są do leków I linii w terapii RRMS.

Do zasadniczych zalet IFN β należą: znany i korzystny profil bezpieczeństwa, dobra tolerancja i możliwość wieloletniego stosowania – tak długo, jak leki są skuteczne (Limmroth *et al.*, 2011). Analiza wielośrodkowych randomizowanych badań leczenia RRMS wymienionymi wyżej lekami wykazała, że zmniejszają one częstość rzutów choroby, łagodzą je, wydłużają okresy remisji (czas między rzutami), poprawiają jakość życia pacjentów, opóźniają trwałą progresję niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale), wydłużają czas konwersji izolowanego zespołu klinicznego (*clinically isolated syndrome*, CIS) do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (*clinically definite multiple sclerosis*, CDMS) oraz zmieniają aktywność choroby w obrazie rezonansu magnetycznego (spadek liczby i objętości ognisk T1- i T2-zależnych), a zatem spowalniają zanik mózgu (Edan *et al.*, 2014; Kinkel *et al.*, 2006; Limmroth *et al.*, 2011; O'Connor *et al.*, 2009; Simon *et al.*, 2015).

Biologiczna aktywność IFN β zależy od wiązania z receptorem dla IFN, transdukcji sygnału i transkrypcji określonych genów (AAN, 2012). Wzrost dawki leku wpływa na redukcję poziomu receptorów dla IFN – odpowiedź komórkowa jest zahamowana w stosunku do kolejnej dawki przez następne 5 dni, czyli wzrost częstości podawania preparatu niekoniecznie przekłada się na większą skuteczność terapii (Goelz *et al.*, 2002).

Dane na temat skuteczności poszczególnych leków są rozbieżne. W obserwacji krótkoterminowej (EVIDENCE, INCOMIN) stwierdzono, że większe dawki IFN β -1a oraz 1b są skuteczniejsze niż mniejsza dawka IFN β -1a podawana domięśniowo raz w tygodniu (Durelli *et al.*, 2002; Panitch *et al.*, 2005). Z kolei metaanaliza wieloletnich prób klinicznych wykazała podobną skuteczność leczenia różnymi preparatami IFN β niezależnie od dawki i sposobu podawania (Kappos i Clanet, 2002; Limmroth *et al.*, 2011; Radue *et al.*, 2002). Odnotowano podobny wskaźnik rzutów i odsetek chorych bez rzutów (nieco mniejszy w grupie otrzymującej IFN β -1a w dawce 66 μ g tygodniowo podskórnie vs 132 μ g tygodniowo – 14% vs 19%). Tymczasem obecność przeciwciał neutralizujących (*neutralizing antibodies*, NABs) u osób leczonych niskimi dawkami IFN β -1a raz w tygodniu (30 μ g i 60 μ g – 2,3% i 5,8%) obserwowano rzadziej niż u badanych otrzymujących IFN β -1b podskórnie trzy razy w tygodniu (66 μ g i 132 μ g – 29,6% i 19,2%) (Kappos i Clanet, 2002).

W 2014 roku, po zakończeniu próby klinicznej ADVANCE (Phase 3 study of pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis – badanie III fazy pegylowanego interferonu beta-1a w postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego), wprowadzono do leczenia RRMS pegylowaną postać IFN β -1a o wydłużonym czasie działania (PEG-IFN β -1a). Badanie przeprowadzono metodą randomizowaną z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. Zakwalifikowano 1512 chorych ze 183 ośrodków z 26 krajów (500 osób – placebo, 512 – PEG-IFN β -1a w dawce 125 μ g co 2 tygodnie, 500 – PEG-IFN β -1a co 4 tygodnie). Badane grupy były zbliżone pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby, obrazu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) i niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (Calabresi *et al.*, 2014).

Pegylocja interferonu polegała na zwiększeniu cząsteczki w celu zredukowania filtracji kłębuszkowej leku w nerkach, co pozwoliło wydłużyć okres półtrwania i osłonić cząsteczkę przed czynnikami, które mogą ją zniszczyć (przeciwciała lub proteoliza). Przełożyło się to na poprawę chemicznej stabilności i rozpuszczalności leku oraz podobny efekt terapeutyczny przy rzadszym stosowaniu, jak również złagodzenie działań niepożądanych (Hu *et al.*, 2012).

Projekt zakładał dwuletnią obserwację. Po roku chorzy z grupy placebo zaczęli otrzymywać lek – w takiej samej dawce jak grupa leczona od początku badania. Ocena dwuletniej terapii w próbie ADVANCE obejmowała: roczny wskaźnik rzutów, odsetek pacjentów bez rzutów i z rzutami, 12- i 24-tygodniową potwierdzoną (utrwaloną) progresję niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Wykonywano także MRI mózgu – szukano nowych i powiększonych ognisk T2-zależnych i ognisk ulegających wzmocnieniu po gadolinie (Gd $^{+}$). Ponadto badano bezpieczeństwo leczenia. Pierwsze wyniki – po roku terapii – przedstawiono w Amerykańskiej Akademii Neurologii w San Diego w 2013 roku (Calabresi *et al.*, 2013a). PEG-IFN β -1a stosowany podskórnie co 2 lub 4 tygodnie znacząco redukował roczny wskaźnik rzutów w porównaniu z placebo (36% vs 28%) oraz ogólną liczbę rzutów prowadzących do potwierdzonej 12- i 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności (56% vs 41% oraz 67% vs 23%) (Kieseier *et al.*, 2014). Stwierdzono istotny wzrost liczby chorych bez rzutów albo potwierdzonej progresji niepełnosprawności podczas leczenia PEG-IFN β -1a – zarówno podawanym co 2 tygodnie (406 osób vs 342 otrzymujące placebo), jak i co 4 tygodnie (381 vs 342). Należy dodać, że odsetek rzutów prowadzących do progresji niepełnosprawności wynosił 13,6% dla otrzymujących PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie i 15,2% dla otrzymujących lek co 4 tygodnie vs 19,6% w grupie placebo (Kieseier *et al.*, 2014).

Ponadto PEG-IFN β -1a stosowany przez 12 miesięcy podskórnie co 2 lub 4 tygodnie istotnie (o 38%) redukował ryzyko 12-tygodniowego utrwalonego postępu niepełnosprawności w porównaniu z placebo (wzrost o $\geq 1,0$ pkt w skali EDSS od początku badania utrzymujący się przez 12 tygodni). Redukcja utrwalonej 24-tygodniowej progresji niepełnosprawności w grupie otrzymującej PEG-IFN β -1a

co 2 tygodnie wynosiła 54% w stosunku do placebo. Towarzystwo temu zmniejszenie liczby zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych po roku terapii – odpowiednio o 67% vs placebo w grupie otrzymującej PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie i o 28% vs placebo w grupie otrzymującej lek co 4 tygodnie. Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie i powiększonych zmian T2-zależnych po roku terapii istotnie się zmniejszyła – o 86% i 67% vs placebo (PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie) oraz o 36% i 28% vs placebo (PEG-IFN β -1a co 4 tygodnie). Lek stosowany raz na 2 tygodnie zmniejszył liczbę nowych zmian w obrazach T1-zależnych o 53% vs placebo, a stosowany co 4 tygodnie – o 18% vs placebo (Arnold *et al.*, 2013; Calabresi *et al.*, 2013b; Newsome *et al.*, 2015).

Wyniki dwuletniego leczenia chorych z RRMS w próbie klinicznej ADVANCE przedstawiono podczas 67. Kongresu Amerykańskiej Akademii Neurologii w Waszyngtonie w 2015 roku (Arnold *et al.*, 2015; Kieseier *et al.*, 2015a i 2015b).

W drugim roku badania pacjenci z grupy placebo otrzymywali PEG-IFN β -1a w dawce 125 μ g podskórnie co 2 lub 4 tygodnie (przydział losowy – placebo-active).

W grupie od początku leczonej peginterferonem co 2 tygodnie roczny wskaźnik rzutów uległ dalszej redukcji w porównaniu z pierwszym rokiem (0,230 – 0,178, $p < 0,001$). U chorych otrzymujących lek co 4 tygodnie nie zmniejszył się znamienne.

Odsetek chorych z 24-tygodniową utrwaloną progresją niepełnosprawności spadł o 36% w grupie otrzymującej PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie w porównaniu z przyjmującymi lek co 4 tygodnie.

Poza tym pegylogowany interferon beta-1a stosowany co 2 tygodnie przez 2 lata zredukował całkowitą liczbę nowych i powiększonych zmian T2-zależnych w obrazowaniu MRI o 67% ($p < 0,001$) w stosunku do grupy placebo-active oraz o 60% w porównaniu z chorymi otrzymującymi lek co 4 tygodnie ($p < 0,09$).

Całkowita liczba zmian Gd+ uległa 60-procentowej redukcji w grupie leczonej PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie w porównaniu z grupą placebo-active ($p < 0,0002$) i wzrosła nieistotnie o 40% ($p = 0,216$) u chorych przyjmujących lek co 4 tygodnie w porównaniu z grupą placebo-active.

W fazie rozszerzonej, obejmującej 482 chorych z RRMS (235 otrzymujących PEG-IFN β -1a co 4 tygodnie i 247 – co 2 tygodnie), po 3 latach stwierdzono podobny kierunek zmian, tzn. mniejszą liczbę nowych/powiększonych ognisk T2-zależnych i nowych T1-zależnych w grupie leczonych PEG-IFN β co 2 tygodnie. Dotyczyło to również zmian ulegających wzmocnieniu po gadolinie (Arnold *et al.*, 2015).

Dotychczasowe metaanalizy randomizowanych badań leczenia postaci rzutowej stwardnienia rozsianego za pomocą DMDs (*disease-modifying drugs*, leki modyfikujące przebieg choroby) wykazały, że całkowity stopień zaniku mózgu oceniany w MRI koreluje z progresją niepełnosprawności (Sormani *et al.*, 2014) – a zatem stopień zaniku mózgu może być dodatkowym parametrem oceny

skuteczności terapii. Należy zachować ostrożność, gdyż jest to korelacja na poziomie prób klinicznych, stanowiąca dodatkową wartość w ocenie krótkoterminowej fazy rzutowej choroby. Niemniej ocena wpływu terapii na stopień zaniku mózgu z dodaniem oceny zmian ogniskowych może wyjaśnić zwolnienie progresji niepełnosprawności obserwowane w początkowej fazie przyjmowania DMDs (Sormani *et al.*, 2014; Vollmer *et al.*, 2015; Zivadinov *et al.*, 2008).

W celu poprawy oceny skuteczności leczenia stwardnienia rozsianego opracowano nowe skale NEDA-3 i NEDA-4 (No Evidence of Disease Activity). NEDA-3 to brak rzutów, brak nowych ognisk T1-zależnych wzmacniających się po gadolinie lub nowych/powiększonych ognisk T2-zależnych w obrazie MRI, brak utrwalonej sześciomiesięcznej progresji niesprawności w ocenie EDSS. NEDA-4 obejmuje dodatkowo brak istotnej progresji zaniku mózgu (Imitola i Racke, 2015; Rotstein *et al.*, 2015).

W badaniu ADVANCE odsetek chorych, którzy spełniali kryteria NEDA-3, wynosił 34,8% po roku leczenia PEG-IFN β -1a, 54,3% po 2 latach i 48,7% po roku fazy rozszerzonej (Arnold *et al.*, 2015). Biorąc pod uwagę wyłącznie kryteria kliniczne NEDA, było to 80,3% po roku leczenia PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie, 83,8% po 2 latach i 85,1% po kolejnym roku kuracji w rozszerzonej fazie badania oraz odpowiednio 77,4%, 76,3% i 79,1% w grupie chorych otrzymujących lek co 4 tygodnie (Arnold *et al.*, 2015). Z kolei odsetek chorych, którzy spełniali kryteria MRI NEDA, wynosił odpowiednio 41,2%, 62,6%, 59,8% w grupie leczonej PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie oraz 24,6%, 33,7% i 38,6% w grupie otrzymującej lek co 4 tygodnie (Arnold *et al.*, 2015).

W dotychczasowych badaniach klinicznych kryteria NEDA-3 po 2 latach leczenia spełniał następujący odsetek chorych: AFIRM (natalizumab) – 37%, CARE-MS II (alemtuzumab) – 32%, FREEDOMS (fingolimod) – 33%, DEFINE (fumarany dimetylu) – 28% (Imitola i Racke, 2015).

W ostrzejszych kryteriach oceny skuteczności leczenia – NEDA-4 – dodatkowym elementem jest stopień zaniku mózgu. W badaniu ADVANCE stwierdzono 33-procentową redukcję zaniku mózgu po 2 latach leczenia PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie w porównaniu z rokiem leczenia oraz 21-procentową w stosunku do grupy placebo. Wskaźnik transferu magnetyzacji w grupie leczonej PEG-IFN β -1a co 2 tygodnie uległ 66-procentowej redukcji w porównaniu z grupą placebo. Wskaźnik ten odzwierciedla stopień uszkodzenia osłonki mielinowej.

Najczęstsze objawy niepożądane podczas kuracji PEG-IFN β -1a (94% chorych) to odczyn w miejscu wkłucia, objawy grypopodobne, gorączka i bóle głowy, podobnie jak w przypadku wcześniej stosowanych IFN β (Calabresi *et al.*, 2013a). Poważne zdarzenia niepożądane występowały u 16% chorych otrzymujących lek co 2 tygodnie oraz u 22% osób przyjmujących go co 4 tygodnie. Były to rzuty, zapalenia płuc, infekcje dróg moczowych. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych dotyczyło 6% pacjentów w każdej grupie otrzymującej PEG-IFN β -1a (Kieseier *et al.*, 2014).

PODSUMOWANIE

Należy podkreślić, że skuteczność leczenia PEG-IFN β -1a charakteryzowała się niższym (lek podawany co 2 tygodnie) bądź niezmiennym (lek podawany co 4 tygodnie) wskaźnikiem rzutów w drugim roku leczenia w porównaniu z rokiem pierwszym oraz mniejszą liczbą nowych lub powiększonych ognisk T2-zależnych w drugim roku leczenia w porównaniu z rokiem pierwszym (obydwie częstotści podawania).

W stosunku do placebo PEG-IFN β -1a podawany co 2 tygodnie redukował roczny wskaźnik rzutów (37%), liczbę nowych albo powiększonych ognisk T2-zależnych (67%), ryzyko wystąpienia rzutu (39%) i ryzyko utrwalonej 12-tygodniowej progresji niepełnosprawności (33%).

Reasumując: leczenie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a cechowały skuteczność, dobra tolerancja i bezpieczeństwo.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Arnold D, Calabresi P, Kieseier B *et al.*: Magnetic resonance imaging results from the first year of the ADVANCE study, a pivotal phase 3 trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Copenhagen, Denmark, 2013. P.989.
- Arnold D, You X, Shang S *et al.*: Long-term efficacy in MRI and no evidence of disease activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with peginterferon beta-1a. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; Washington, USA, 2015. P7.266.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL *et al.*: ADVANCE Study Investigators: Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–665.
- Calabresi P, Kieseier B, Arnold D *et al.*: Clinical efficacy and safety of peginterferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. Presented at the American Academy of Neurology's 65th Annual Meeting; San Diego, USA, 2013a. S31.006.
- Calabresi P, Kieseier B, Arnold D *et al.*: Peginterferon beta-1a provides improvements in clinical and radiological disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: year 1 findings from the phase 3 ADVANCE study. Presented at the 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; Copenhagen, Denmark, 2013b. P.514.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P *et al.*: Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453–1460.
- Edan G, Kappos L, Montalbán X *et al.*: Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–1189.
- Goelz SE, Dupont S, Goyal J *et al.*: Repeated treatment with interferon beta-1a in vitro results in the attenuation of cellular

responsiveness. Presented at the American Academy of Neurology's 54th Annual Meeting; Denver, USA, 2002. PO6.049. *Neurology* 2002; 58 (suppl 3): A 446.

- Hu X, Miller L, Richman S *et al.*: A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 798–808.
- Imitola J, Racke MK: Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? *JAMA Neurol* 2015; 72: 145–147.
- Kappos L, Clanet M; the European Interferon Beta-1a Dose-Comparison Study Group: Sustained efficacy of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year results from the European Dose-Comparison Study. Presented at the American Academy of Neurology's 54th Annual Meeting; Denver, USA, 2002. PO6.085. *Neurology* 2002; 58 (suppl 3): A460.
- Kieseier B, Arnold DL, Newsome SD *et al.*: In relapsing multiple sclerosis, peginterferon beta-1a reduces MRI lesions following relapses. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; Washington, USA, 2015a. P7.256.
- Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ *et al.*: Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015b; 21: 1025–1035.
- Kieseier BC, Scott TF, Newsome SD *et al.*: Peginterferon beta-1a may improve recovery following relapse: data from the pivotal phase 3 ADVANCE study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Presented at the American Academy of Neurology's 66th Annual Meeting; Philadelphia, USA, 2014. S4.003.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P *et al.*: CHAMPIONS Study Group: IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- Limmroth V, Putzki N, Kachuck NJ: The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 281–296.
- Newsome SD, Kieseier BC, Shang S *et al.*: Peginterferon beta-1a is effective as early as twelve weeks following treatment initiation in patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the American Academy of Neurology's 67th Annual Meeting; Washington, USA, 2015. S4.001.
- O'Connor P, Kinkel RP, Kremenchutzky M: Efficacy of intramuscular interferon beta-1a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Mult Scler* 2009; 15: 728–734.
- Panitch H, Goodin D, Francis G *et al.*: EVIDENCE (Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Research Group: Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005; 239: 67–74.
- Radue EW, Kappos L, Simonian N *et al.*: MRI results of the European Interferon Beta-1a Dose-Comparison Study. Presented at the American Academy of Neurology's 54th Annual Meeting; Denver, USA, 2002. PO3.069. *Neurology* 2002; 58 (suppl 3): A204.
- Rotstein DL, Healy BC, Malik MT *et al.*: Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152–158.
- Simon JH, Kinkel RP, Kollman C *et al.*: CHAMPIONS Investigators Group: Ten-year follow-up of the 'minimal MRI lesion' subgroup from the original CHAMPS Multiple Sclerosis Prevention Trial. *Mult Scler* 2015; 21: 415–422.
- Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N: Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 43–49.
- Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L *et al.*: The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2015; 357: 8–18.
- Zivadinov R, Reeder AT, Filippi M *et al.*: Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 136–144.