



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Przegląd doniesień naukowych dla interferonu beta  
stosowanego w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.0*

16.11.2020 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Do analizy włączono 3 badania z randomizacją: Davoudi-Monfared 2020, SOLIDARITY (Pan 2020) oraz Rahmani 2020.
- Wyniki badania SOLIDARITY, stanowiącego największą przeprowadzoną dotychczas próbę kliniczną oceniającą efektywność kliniczną interferonu beta w COVID-19 (4100 pacjentów) nie potwierdzają efektywności klinicznej interferonu beta 1a w odniesieniu do analizowanych w badaniu punktów końcowych (tj. śmiertelność wewnątrzszpitalna, konieczność rozpoczęcia wentylacji, konieczność dalszej hospitalizacji). W badaniu nie wykazano wpływu IFN-beta-1a w zakresie redukcji ryzyka zgonu zarówno w subpopulacjach pacjentów wentylowanych jak i niewentylowanych mechanicznie. Wyniki analizy w podgrupach wiekowych (<50 lat; 50-69 lat; >70 lat) są spójne z danymi dla populacji ogólnej.
- Wyniki badania SOLIDARITY należy analizować przy uwzględnieniu licznych ograniczeń, tj.: przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (88% - populacja inna niż europejska), brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej, brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii, brak analizy wyników w zależności od stanu klinicznego, publikacja typu pre-print (autorzy wskazują, że opublikowany w postaci pre-printu raport nie powinien stanowić podstawy do formułowania zaleceń dla stosowania leków w praktyce klinicznej).
- W ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych odnaleziono 2 badania z randomizacją dla IFN-beta (Davoudi-Monfared 2020 i Rahmani 2020), przeprowadzone z udziałem niewielkich grup pacjentów (odpowiednio 81 i 66 osób). Interpretacja wyników tych badań powinna jednak przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych tj. brak zaślepienia, brak analizy ITT, niska liczebności próby.
- W badaniu Davoudi-Monfared 2020 odnotowano istotną korzyść w zakresie redukcji ryzyka zgonu (28-dniowa śmiertelność) u pacjentów leczonych **interferonem beta 1a** w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano opiekę standardową.
- W badaniu Rahmani 2020 odnotowano istotne skrócenie czasu do wystąpienia poprawy klinicznej u pacjentów stosujących **interferon beta 1b** w porównaniu do pacjentów leczonych standardowo.
- **Na podstawie dostępnych doniesień naukowych nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach terapeutycznych ze stosowania interferonu beta w leczeniu pacjentów z COVID-19.**

## STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa interferonu beta stosowanego u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 09.10.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniły 2 badania pierwotne z randomizacją: Davoudi-Monfared 2020 oraz Rahmani 2020. Dodatkowo do przeglądu włączono badanie SOLIDARITY, które zostało opublikowane po dacie przeszukania baz informacji medycznej, jednak z racji faktu, że jest największym dotychczas przeprowadzonym badaniem klinicznym dla skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta u pacjentów z COVID-19, zdecydowano o jego włączeniu do przeglądu.

Wyniki wieloośrodkowego badania SOLIDARITY, przeprowadzonego z udziałem 4 100 pacjentów z COVID-19 nie potwierdzają efektywności klinicznej interferonu beta 1a w odniesieniu do analizowanych w badaniu punktów końcowych (tj. śmiertelność wewnątrzszpitalna, konieczność rozpoczęcia wentylacji, konieczność dalszej hospitalizacji). W badaniu nie wykazano wpływu INF-beta-1a w zakresie redukcji ryzyka zgonu zarówno w subpopulacjach wentylowanych jak i niewentylowanych mechanicznie. Wyniki analizy w podgrupach wiekowych (<50 lat; 50-69 lat; >70 lat) są spójne z danymi dla populacji ogólnej. Wyniki badania SOLIDARITY należy analizować przy uwzględnieniu licznych ograniczeń, tj.: przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (88% - populacja inna niż europejska), brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej, brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii, brak analizy wyników w zależności od stanu klinicznego, publikacja typu pre-print (autorzy wskazują, że opublikowany w postaci pre-printu raport nie powinien stanowić podstawy do formułowania zaleceń dla stosowania leków w praktyce klinicznej).

Badania Davoudi-Monfared 2020 oraz Rahmani 2020 prowadzone były w tym samym ośrodku w Iranie. Różniły się między sobą rodzajem podawanego interferonu w grupie interwencji. W badaniu Davoudi-Monfared 2020 podawano **IFN-β-1a**, natomiast w badaniu Rahmani 2020 - **IFN-β-1b**. Skuteczność kliniczna była oceniana w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej (poprawa o 2 stopnie w 6-stopniowej skali), śmiertelności w 28. dniu, konieczności zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, współczynnika ekstubacji, czasu trwania wentylacji mechanicznej, czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz czasu hospitalizacji.

W badaniu Davoudi-Monfared 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy interwencji (**IFN-β-1a**) w zakresie 28. dniowej śmiertelności: 8 (19%) vs 17 (43,6%); RR=0,44 (95% CI: 0,21; 0,9). W badaniu Rahmani 2020 odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu do wystąpienia poprawy klinicznej u pacjentów stosujących **IFN-β-1b** w porównaniu do pacjentów leczonych standardowo: 9 (6-10) dni vs 11 (9-15) dni; HR=2,30 (95% CI: 1,33; 3,39).

Istotne statystycznie różnice odnotowano również w odniesieniu do:

- liczby wypisanych ze szpitala w 14. dniu pacjentów leczonych IFN-β-1a w porównaniu z opieką standardową: 28 (66,7%) vs 17 (43,6%); OR=2,5 (95% CI: 1,05; 6,37) – Davoudi-Monfared 2020;
- współczynnika ekstubacji u pacjentów leczonych IFN-β-1a w porównaniu z opieką standardową: 8 vs 2; RR=4,53 (95% CI: 1,13; 18,14) – Davoudi-Monfared 2020;
- liczby wypisanych ze szpitala w dniu 14 pacjentów leczonych IFN-β-1b w porównaniu do pacjentów, u których stosowano opiekę standardową, 26 (78,8%) vs 18 (54,5%); OR=3,09 (95% CI: 1,05; 9,11) – Rahmani 2020.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii, w grupie badanej otrzymującej IFN-β-1b (Rahmani 2020) oraz IFN-β-1a (Davoudi-Monfared 2020) nie odnotowano istotnie częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej.

Interpretacja wyników badań Davoudi-Monfared 2020 oraz Rahmani 2020 powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych uwzględnionych badań: brak zaślepienia w badaniach randomizowanych, brak analizy ITT, małe liczebności porównywanych grup pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

**Na podstawie dostępnych doniesień naukowych nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach terapeutycznych ze stosowania interferonu beta w leczeniu pacjentów z COVID-19.**

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa interferonu beta stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

## 2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w COVID-19 – 21.04.2020 r.; aktualizacja – 09.10.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org), zawężając wyszukiwanie do okresu 09.09.2020–09.10.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla interferonu beta**

	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	interferon beta
<b>Komparator</b>	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
<b>Punkt końcowy</b>	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
<b>Rodzaj badań</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną</li><li>• Badania jednoramienne</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.</li></ul>

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

**Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego**

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

**Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych<sup>1</sup>**

Poziom	Opis
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki &gt;1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji),</li> <li>• Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs,</li> <li>• Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))</li> </ul>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe,</li> <li>• Poprawnie zaprojektowany rejestr,</li> <li>• Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.</li> </ul>
<b>E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (&gt;2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT),</li> <li>• Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną</li> </ul>
<b>F</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)</li> </ul>
<b>G</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis przypadku</li> </ul>

<sup>1</sup> Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines)

### 3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w COVID-19.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 badania z randomizacją (Davoudi-Monfared 2020, Rahmani 2020) dla efektywności klinicznej interferonu beta stosowanego w COVID-19. Dodatkowo do przeglądu włączono badanie SOLIDARITY, które zostało opublikowane po dacie przeszukania baz informacji medycznej, jednak z racji faktu, że jest największym dotychczas przeprowadzonym badaniem klinicznym dla skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta u pacjentów z COVID-19, zdecydowano o jego włączeniu do przeglądu.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono także raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR13), oceniający efektywność i bezpieczeństwo stosowania interferonu w leczeniu COVID-19.

#### 3.1. Badania pierwotne

W tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w aneksie dokumentu.

**Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności interferonu beta w COVID-19**

Lp.	Badanie	Ramie badane		Ramie kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka			
1.	<b>Davoudi-Monfared 2020<sup>1</sup></b>	<b>IFN <math>\beta</math>-1a</b>	44 $\mu$ g/ml dożylnie 3x w tygodniu przez 2 tygodnie	SoC (HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV)	Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej (poprawa o 2 stopnie w 6-stopniowej skali), potrzeba inwazyjnej wentylacji mechanicznej, współczynnik ekstubacji, czas trwania wentylacji mechanicznej, czas pobytu na OIT, czas hospitalizacji, wypis ze szpitala, śmiertelność.	<b>E</b>
2.	<b>SOLIDARITY (Pan 2020)<sup>2</sup></b>	<b>IFN <math>\beta</math>-1a</b>	3 dawki s.c. po 44 $\mu$ g w ciągu 6 dni	SoC	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej, dalsza konieczność hospitalizacji.	<b>C</b>
3.	<b>Rahmani 2020<sup>3</sup></b>	<b>IFN <math>\beta</math>-1b</b>	250 $\mu$ g podskórnie co drugi dzień przez 2 tygodnie	SoC (HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV)	Mediana czasu do poprawy klinicznej, przyjęcie na OIT, intubacja, długość pobytu na OIT, długość pobytu w szpitalu, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w 28 dni.	<b>E</b>

IFN  $\beta$  – interferon beta; SoC (ang. standard of care) – opieka standardowa, HCQ – hydroksychlorochina, LPV-RTV – lopinawir / rytonawir, ATV-RTV - atazanawir-rytonawir

**Badanie SOLIDARITY (Pan 2020)** stanowi randomizowaną, otwartą, wielośrodkową próbę kliniczną zainicjowaną przez Światową Organizację Zdrowia, w ramach której, oprócz skuteczności interferonu- $\beta$ -1a oceniano skuteczność innych technologii – hydroksychlorochiny, remdesiwiru oraz lopinawiru/rytonawiru, w porównaniu do opieki standardowej. Do badania włączano hospitalizowanych, dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19.

Do ramienia otrzymującego interferon- $\beta$ -1a, zakwalifikowano 2 050 pacjentów, do ramienia kontrolnego, otrzymującego opiekę standardową – 2 050 pacjentów (analiza ITT). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano 28-dniową śmiertelność wewnątrzszpitalną. Drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej oraz konieczność dalszej hospitalizacji.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu interferonu beta 1a względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych, tj. 28-dniowej śmiertelności wewnątrzszpitalnej (12,9% vs 11,0%), konieczności rozpoczęcia wentylacji (10,9% vs 10,9%) oraz odsetka pacjentów hospitalizowanych w 21. dniu (8% vs 7%).

Interpretacja wyników badania SOLIDARITY powinna przebiegać z uwzględnieniem licznych ograniczeń badania:

- brak analizy wyników w zależności od stanu klinicznego pacjentów;
- przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (88% - populacja inna niż europejska);
- brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej; należy wziąć pod uwagę znaczne rozbieżności, które mogą występować w opiece standardowej pomiędzy krajami;
- brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii;
- brak zaślepienia;
- brak określenia kryteriów wyłączenia z badania;
- publikacja typu pre-print (autorzy wskazują, że opublikowany w postaci pre-printu raport nie powinien stanowić podstawy do formułowania zaleceń dla stosowania leków w praktyce klinicznej).

**Badania Davoudi-Monfared 2020 oraz Rahmani 2020** prowadzone były w tym samym ośrodku w Iranie. Różniły się między sobą rodzajem podawanego interferonu w grupie interwencji. W badaniu Davoudi-Monfared 2020 podawano **IFN-β-1a** natomiast w badaniu Rahmani 2020 - **IFN-β-1b**.

Skuteczność kliniczna została oceniona w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej (poprawa o 2 stopnie w 6-stopniowej skali), śmiertelności w 28. dniu, konieczności zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, współczynnika ekstubacji, czasu trwania wentylacji mechanicznej, czasu pobytu na OIT oraz czasu hospitalizacji.

W badaniu Davoudi-Monfared 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji (**IFN-β-1a**) w zakresie 28. dniowej śmiertelności - 8 (19%) vs 17 (43,6%); RR=0,44 (95% CI: 0,21; 0,9).

W badaniu Rahmani 2020 odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu do wystąpienia poprawy klinicznej u pacjentów stosujących **IFN-β-1b** w porównaniu do pacjentów leczonych standardowo: 9 (6-10) dni vs 11 (9-15) dni; HR=2,30 (95% CI: 1,33; 3,39).

Istotne statystycznie różnice odnotowano również w przypadku:

- liczby wypisanych ze szpitala w 14 dniu pacjentów leczonych IFN-β-1a w porównaniu z opieką standardową: 28 (66,7%) vs 17 (43,6%); OR=2,5 (95% CI: 1,05; 6,37) – Davoudi-Monfared 2020;
- współczynnika ekstubacji u pacjentów leczonych IFN-β-1a w porównaniu z opieką standardową: 8 vs 2; RR=4,53 (95% CI: 1,13; 18,14) – Davoudi-Monfared 2020;
- liczby wypisanych ze szpitala w dniu 14 pacjentów leczonych IFN-β-1b w porównaniu do pacjentów, u których stosowano opiekę standardową, 26 (78,8%) vs 18 (54,5%); OR=3,09 (95% CI: 1,05; 9,11) – Rahmani 2020.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii, w grupie badanej otrzymującej IFN β-1b (Rahmani 2020) oraz IFN-β-1a (Davoudi-Monfared 2020) nie odnotowano istotnie częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej.

Interpretacja wyników badania Davoudi-Monfared 2020 i Rahmani 2020 powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń metodycznych ww. badań: brak zaślepienia, brak analizy ITT, niska liczebność próby.



## Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W Tabeli 5 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych

Tabela 5. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

L-p	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Czas do poprawy klinicznej	Wypis ze szpitala
1.	Davoudi-Monfared 2020	E	INF β-1a (dożylnie) 44µg/ml 3 razy w tygodniu przez 2 tygodnie N=42	SoC (HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV) N=39	RR=0,44 (95%CI: 0,21; 0,9)		W 14 dniu obserwacji RR=1,53 (1,01; 2,31)
2.	SOLIDARITY (Pan 2020)	C	IFN β-1a 3 dawki s.c. po 44 µg w ciągu 6 dni	SoC			
3.	Rahmani 2020	E	IFN β-1b 250 mcg podskórnice co drugi dzień przez dwa tygodnie N=33	SoC (HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV) N=33		9 dni vs 11dni HR=2,30 (1,33; 3,39)	W 14 dniu obserwacji OR=3,09 (1,05; 9,11)

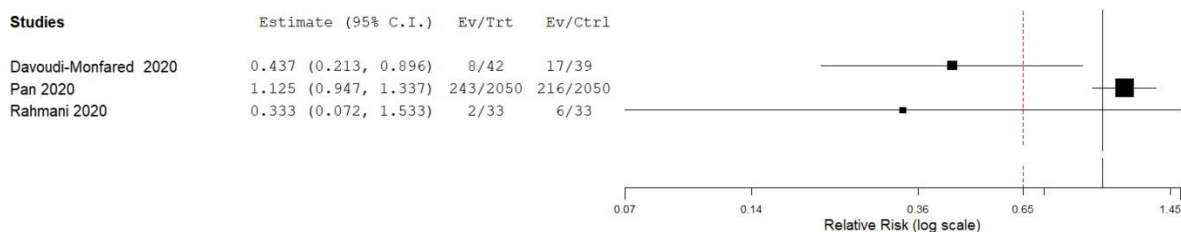
IFN β – interferon beta; SoC (ang. standard of care) – opieka standardowa, HCQ – hydroksychlorochina, LPV-RTV – lopinawir / rytonawir, ATV-RTV - atazanawir-rytonawir

## Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Do analizy włączono wyniki 3 badań randomizowanych, w których oceniano redukcję ryzyka zgonu po zastosowaniu interferonu beta. Istotne statystycznie różnice odnotowano w badaniu Davoudi-Monfared 2020 wskazując na zmniejszenie ryzyka zgonu o około 55% w grupie leczonej interferonem beta 1a.

Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Davoudi-Monfared 2020	8/42	17/39	RR=0,437 (0,213; 0,896)	E
SOLIDARITY (Pan 2020)	243/2050	216/2050	RR=1,125 (0,947; 1,337)	C
Rahmani 2020	2/33	6/33	RR=0,333 (0,072; 1,533)	E



Rycina 1. Analiza badań w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności

### 3.2. Badania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W raporcie monitorującym EUnetHTA<sup>4</sup> w ramach oceny skuteczności klinicznej interferonu beta w oparciu o wyniki badań z randomizacją, uwzględniono wyłącznie badanie Davoudi-Monfared 2020, które zostało włączone do przeglądu Agencji. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do raportu EUnetHTA w celu oceny profilu bezpieczeństwa interferonu beta.

### 4. WNIOSKI

W badaniach włączonych do analizy oceniane są 2 różne substancje czynne: interferon beta-1a (Davoudi-Monfared 2020, SOLIDARITY) interferon beta-1b (Rahmani 2020).

W badaniu SOLIDARITY (Pan 2020), stanowiącym największą przeprowadzoną dotychczas próbę kliniczną dla interferonu beta w COVID-19 (4100 osób), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do żadnego z analizowanych punktów końcowych.

W badaniu Davoudi-Monfared 2020 odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji (**IFN-β-1a**) w odniesieniu do 28-dniowej śmiertelności, liczby pacjentów wypisanych ze szpitala w 14 dniu oraz współczynnika ekstubacji.

W badaniu Rahmani 2020 odnotowano istotne statystycznie skrócenie czasu do wystąpienia poprawy klinicznej u pacjentów stosujących **IFN-β-1b** w porównaniu do pacjentów leczonych standardowo. Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano również w odniesieniu do liczby pacjentów wypisanych ze szpitala w 14. dniu.

Należy zwrócić, że wyniki badań Davoudi-Monfared 2020 i SOLIDARITY, w których oceniano skuteczność **IFN-β-1a** nie są spójne. Istotne korzyści ze stosowania interferonu wykazane w niewielkiej próbie klinicznej Davoudi-Monfared 2020 (N=81) nie zostały potwierdzone w dużym badaniu SOLIDARITY (N=4 100).

Analizując potencjalne przyczyny rozbieżności wyników należy mieć na uwadze przede wszystkim stosowanie innych leków (HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV, GKS) w obu ramionach badania Davoudi-Monfared 2020 oraz stosowanie LPV w ramieniu interferonu jak również brak informacji o leczeniu standardowym. Mając na uwadze, że badanie SOLIDARITY było prowadzone w 405 ośrodkach, w przeważającej części w państwach Azji, Afryki i Ameryki Południowej, należy wziąć pod uwagę ryzyko występowania istotnych rozbieżności w odniesieniu do stosowanej opieki standardowej.

**Z uwagi na powyższe argumenty, nie można całkowicie wykluczyć, iż zaobserwowana w badaniu Davoudi-Monfared 2020 istotna korzyść w redukcji ryzyka śmiertelności u pacjentów leczonych interferonem może być dziełem przypadku.**

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii, w grupie badanej otrzymującej IFN β-1b (Rahmani 2020) oraz IFN-β-1a (Davoudi-Monfared 2020) nie odnotowano istotnie częstszego występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej.

**Na podstawie dostępnych doniesień naukowych nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności terapii interferonem beta w leczeniu pacjentów z COVID-19.**

## ANEKS

Tabela 7. Badanie SOLIDARITY (Pan 2020) – IFN  $\beta$ -1a w leczeniu pacjentów z COVID-19

SOLIDARITY (Pan 2020)					
Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>RCT, otwarte, wieloośrodkowe (405 ośrodków, 30 państw) prowadzone przez WHO</p> <p>W okresie: 22.03-11.10.2020r.</p> <p>Publikacja typu <i>pre-print</i></p>	<p>N=11 266 pacjentów (łącznie) N=4100 (dla domeny interferonu)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 18</math> r.ż., rozpoznanie COVID-19, hospitalizacja, brak przewidywanego przeniesienia pacjenta na inny oddział lub do innego szpitala w ciągu 72h, brak przeciwwskazań do stosowania przypisanej terapii</p>	<p>Ni=2050 (analiza ITT)</p> <p><b>IFN <math>\beta</math>1a</b> - 3 dawki s.c. po 44 <math>\mu</math>g w ciągu 6 dni; w razie dostępności IFN do podania dożylnego, pacjentom poddanym tlenoterapii wysokoprzepływowej, ECMO i wentylowanym podawano 10 <math>\mu</math>g IFN-<math>\beta</math>1a i.v. raz dziennie przez 6 dni.</p> <p>Początkowo IFN-<math>\beta</math>1a podawano z LPV, w dalszej części badania odstąpiono.</p>	<p>Nk=2050 (analiza ITT)</p> <p>Opieka standardowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej;</li> <li>• Część pacjentów z ramienia przyjmującego IFN-<math>\beta</math>1a przyjmowała równocześnie lopinawir;</li> <li>• W trakcie trwania badania część pacjentów otrzymywała inne leki oprócz badanych;</li> <li>• Brak zaślepienia;</li> <li>• Przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (88% - populacja inna niż europejska);</li> <li>• Nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia z badania;</li> <li>• Publikacja typu pre-print</li> </ul>	
	Mężczyźni, n (%)		1303 (63,6)		1278 (62)
	Wiek (lata), n (%)	<50	720 (35,1)		697 (34)
		50-69	934 (45,6)		973 (47)
		70+	396 (19,3)		380 (19)
	Wsparcie oddechowe, n (%)	Brak tlenoterapii przy przyjęciu	482 (23,5)		490 (24)
		Tlenoterapia przy przyjęciu	1429 (69,7)		1430 (70)
		Pacjent wentylowany	139 (6,9)		130 (6)
	Obustronne zmiany w płucach, n (%)	Tak	162 (7,9)		155 (8)
		Nie	1723 (84)		1718 (84)
		Brak badań obrazowych przy przyjęciu	165 (8)		177 (9)
	Hospitalizacja przed podaniem leku, n (%)	0 dni	678 (33,1)		677 (33)
		1 dzień	681(33,2)		662 (32)
$\geq 2$ dni		691 (34)	711 (35)		
Lokalizacja geograficzna, n (%)	Europa lub Kanada	254 (12)	244 (12)		
	Ameryka Łacińska	474 (23)	478 (23)		
	Azja i Afryka	1322 (64)	1328 (65)		

SOLIDARITY (Pan 2020)							
Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results							
	Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca	489 (24)	537 (26)			
		Choroby serca	427 (21)	456 (22)			
		Przewlekłe choroby płuc	114 (6)	109 (5)			
		Astma	75 (4)	97 (5)			
		Przewlekłe choroby wątroby	11 (1)	22 (1)			
	Inne stosowane terapie, %	Glikokortykosteroidy	981 (47,9)	1053 (51,4)			
		Osocze ozdrowieńców	43 (2,1)	33 (1,6)			
		Inhibitory IL-6	52 (2,5)	68 (3,3)			
		Interferon (nieobjęty badaniem)	1 (0,1)	26 (1,3)			
		Leki przeciwwirusowe (nieobjęte badaniem)	102 (5,0)	144 (7,0)			
Wyniki							
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic		
zdarzenie		okres obserwacji (dni)			parametr względny RR (rate ratio) (95% CI)	parametr bezwzględny (95% CI)	
Śmiertelność wewnętrznie-szpitalna (analiza ITT), n/N (%)	Ogółem		28	243/2050 (12,9)	216/2050 (11,0)	1,16 (0,96; 1,39)*	-
	Wiek	<50 lat		48/720 (7,5)	35/697 (5,3)	1,44 (0,82; 2,54)	-
		50-69 lat		122/934 (14,3)	108/973 (11,4)	1,26 (0,90; 1,78)	-
		>70 lat		73/396 (19,9)	73/380 (20,9)	0,89 (0,58; 1,38)	-
	Wentylacja w momencie włączenia	Wentylowani		55/139 (42,4)	40/130 (33,8)	1,40 (0,82; 2,40)	-
		Niewentylowani		188/1911 (10,9)	176/1920 (9,5)	1,11 (0,84; 1,45)	-
	Lopinawir	TAK		87 / 649 (12,3)	67/671 (8,9)	1,32 (0,87; 2,01)	-
		NIE		156/1401 (13,3)	149/1379 (12,2)	1,12 (0,83; 1,51)	-
Konieczność rozpoczęcia wentylacji, n/N (%)^			bd	209/1911 (10,9)	210/1920 (10,9)	-	-
Dalsza konieczność hospitalizacji (%)			7	55	51	-	-
			14	19	18	-	-
			21	8	7	-	-
<b>Wnioski Autorów: Leczenie interferonem-β1a nie wpływa w sposób istotny na ogólną śmiertelność wewnętrznie-szpitalną, konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej i długość hospitalizacji.</b>							

\* wynik stratyfikowany ze względu na wiek i konieczność wentylacji przy włączeniu do badania; ^ wśród pacjentów niewentylowanych w momencie włączenia do badania  
bd – brak danych; IFN – interferon; LPV – lopinawir

**Tabela 8. Badanie Davoudi-Monfared 2020 – IFN  $\beta$ -1a w leczeniu pacjentów z COVID-19**

Davoudi-Monfared 2020						
A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, September 2020)						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
RCT, open-label, jednośrodkowe (Iran)  Randomizacja 1:1  W okresie: 29.02.2020 – 3.04.2020	N=81 Pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19  <u>Kryteria włączenia:</u> Zdiagnozowany COVID-19 (testem RT-PCR lub na podstawie objawów i badań obrazowych); ciężki stan (przynajmniej jeden z poniższych objawów: niedotlenienie, niedociśnienie, niewydolność nerek, zaburzenia neurologiczne, trombocytopenia, ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe)  <u>Kryteria wyłączenia:</u> Alergia na interferon; otrzymywanie interferonu z innych wskazań niż COVID-19; ciężka depresja, przebyte próby samobójcze; stężenie ALT 5-krotnie powyżej górnej granicy normy; ciąża	Ni=42  <b>INF <math>\beta</math>-1a</b> 44 $\mu$ g (12 $\times$ 10 <sup>6</sup> IU/ml) dożylnie 3 razy w tygodniu przez 2 tygodnie	Nk= 39  brak INF $\beta$ -1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia;</li> <li>• Różne metody diagnozowania COVID-19 u pacjentów włączonych do badania;</li> <li>• Mała próba badania</li> <li>• Stosowanie innych leków łącznie z interferonem;</li> <li>• Brak szczegółowego raportowania danych pierwotnych;</li> <li>• Brak analizy ITT</li> </ul>		
		HCQ			40 (95,2%)	39 (100%)
		LPV-RTV			25 (59,5%)	20 (51,3%)
		ATV-RTV			17 (40,4%)	19 (48,7%)
		Kortykosteroidy			26 (61,9%)	17 (43,6%)
		Wiek w latach, mediana (IQR)			56,5 (47,25 – 67,25)	61,00 (50,00 – 70,00)
		Mężczyźni, n (%)			22 (52,38)	22 (56,4)
		Czas trwania objawów przed przyjęciem (średnia $\pm$ SD)			8,33 $\pm$ 4,5	6,57 $\pm$ 3,6
		Choroby współistniejące	Dowolna choroba współistniejąca, n (%)		32 (76,19)	31 (79,48)
			Nadciśnienie, n (%)		15 (35,71)	16 (41,02)
			Cukrzyca, n (%)		13 (30,95)	9 (23,07)
			Choroba niedokrwienna serca, n (%)		11 (26,19)	12 (30,76)
			Zaburzenia endokrynologiczne, n (%)		6 (14,28)	6 (15,38)
			Nowotwór, n (%)		4 (9,52)	5 (12,82)
Zaburzenia neuropsychiatryczne, n (%)	3 (7,14)		2 (5,12)			
Choroby hematologiczne, n (%)	2 (4,76)		0			
Choroby reumatyczne, n (%)	1 (2,38)	2 (5,12)				
Choroby nerek, n (%)	1 (2,38)	2 (5,12)				

Davoudi-Monfared 2020							
		Choroby wątroby, n (%)	1 (2,38)	2 (5,12)			
		RZS, n (%)	1 (2,38)	1 (2,56)			
		Astma, n (%)	1 (2,38)	0			
		Po transplantacji, n (%)	1 (2,38)	0			
		POChP, n (%)	0	1 (2,56)			
Wyniki							
Punkt końcowy		okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic		
zdarzenie					parametr względny RR/HR/OR (95% CI) / p	parametr bezwzględny NNT/NNH (95% CI)	
Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej (poprawa o 2 stopnie w 6-stopniowej skali*), dni, średnia ± SD		28	9,7 ± 5,8	8,4 ± 4,9	HR=1,10 (0,64; 1,87)		
Potrzeba inwazyjnej wentylacji mechanicznej, n/N (%)			15/42 (35,7)	17/39 (43,6)	p=0,30		
Współczynnik ekstubacji w odniesieniu do ogólnej liczby pacjentów zaintubowanych n/N** (%)			8/15 (53,3)	2/17 (11,8)	<b>RR= 4,53 (1,1; 18,1)^</b> <b>p= 0,019**</b>		
Czas trwania wentylacji mechanicznej, dni			10,9 ± 5,4	7,9 ± 7,9	p=0,47		
Czas pobytu na OIT, dni			7,7 ± 8,8	8,5 ± 7,5	p=0,42		
Czas hospitalizacji, dni			14,8 ± 8,5	12,2 ± 7,5	p=0,69		
Wypis ze szpitala, n/N (%)		7	8/42 (19,0)	11/39 (28,2)	OR = 0,60 (0,21; 1,69)		
		14	28/42 (66,7)	17/39 (43,6)	<b>RR=1,53 (1,01; 2,31)^</b> <b>OR=2,5 (1,05; 6,37)</b>		
			31/42 (73,8)	23/39 (59,0)	OR=1,96 (0,76; 5,01)		
Zgon, n/N (%)		28	8/42 (19,0)	17/39 (43,6)	<b>RR= 0,44 (0,21; 0,9)^</b>	NNT=5^	
Zgon w trakcie pobytu w szpitalu, n/N (%)			Ogółem	8/42 (19,0)	16 (41,0)	<b>RR= 0,46 (0,22; 0,96)^</b>	NNT= 5^
			Na OIT	14/23 (60,9)	14/23 (60,9)	0,14	
			Na oddziale ogólnym	2/16 (12,5)	2/16 (12,5)	0,17	
Reakcje nadwrażliwości, n (%)		28	1 (2,4)	0	p= 0,51		
Reakcje na podanie INF, n (%)			8 (19,0)	0	-	-	
Problemy neuropsychiatryczne, n (%)			4 (9,5)	0	p=0,06		
Pośrednia hiperbilirubinemia, n (%)			1 (2,4)	1 (2,6)	p=0,73		
<b>Wnioski Autorów: W badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie na korzyść interwencji w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (skrócenie czasu do uzyskania poprawy klinicznej). Zastosowanie IFN-β-1a spowodowało natomiast istotne statystycznie różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w postaci zmniejszenia śmiertelności.</b>							

\* Skala:(1) wypis ze szpitala; (2) przyjęcie do szpitala bez potrzeby tlenoterapii; (3) przyjęcie do szpitala z potrzebą tlenoterapii; (4) przyjęcie do szpitala z potrzebą zastosowania wentylacji nieinwazyjnej; (5) przyjęcie do szpitala z potrzebą zastosowania wentylacji mechanicznej; (6) zgon; \*\*współczynnik ekstubacji w odniesieniu do ogólnej liczby pacjentów zaintubowanych tj. pacjentów wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej; ^obliczenia własne Agencji HCCQ – hydroksychlorochina; LPV-RTV – lopinawir-rytonawir; ATV-RTV – atazanawir-rytonawir

**Tabela 9. Badanie Rahmani 2020 – IFN β-1b w leczeniu pacjentów z COVID-19**

Rahmani 2020								
Interferon β-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial ( <i>International immunopharmacology</i> , August 2020)								
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia				
RCT, open-label, jednośrodkowe (Iran) Randomizacja 1:1  W okresie: 20.04.2020 - 20.05.2020	N=66 Pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19  Kryteria włączenia: ≥18 roku życia, COVID-19 potwierdzony przez RT-PCR, objawy (duszność, kaszel i gorączka), saturacja ≤93%, PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> < 300 lub SPO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 315, zmiany w płucach widoczne w badaniach obrazowych  Kryteria wyłączenia: alergia na IFN, stężenie ALT 5-krotnie powyżej górnej granicy normy, zaburzenia neuropsychiatryczne, choroby tarczycy, choroby sercowo-naczyniowe, ciąża lub karmienie piersią	Ni=33 IFN β-1b  IFN β-1b 250 mcg podskórnie co drugi dzień przez 2 tygodnie	Nk=33	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia;</li> <li>• Brak analizy ITT;</li> <li>• Mała próba badana;</li> <li>• Stosowanie innych leków łącznie z interferonem – brak szczegółowych informacji o odsetku pacjentów stosujących daną terapię;</li> <li>• Brak szczegółowego raportowania danych pierwotnych np. dotyczących zdarzeń niepożądanych</li> </ul>				
	SoC: HCQ, LPV-RTV, ATV-RTV,		Kortykosteroidy:					
	5 (15,2%)		9 (27,3%)					
	Wiek w latach, mediana		60			61		
	Mężczyźni, n (%)		20 (61)			19 (58)		
	Choroby współistniejące	Nadciśnienie, n (%)	18 (55)			19 (58)		
		Cukrzyca, n (%)	9 (27)			12 (36)		
		Choroba niedokrwienna serca, n (%)	7 (21)			13 (39)		
	Wyniki							
	Punkt końcowy		Interwencja			Kontrola	Statystyczna zmienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)	parametr względny (95%CI) / p		parametr bezwzględny NNT/NNH (95% CI)				
Mediana czasu do poprawy klinicznej (IQR)	28	9 (6-10)	11 (9-15)	HR=2,30 (1,33; 3,39)	-			
Konieczność przyjęcia na OIT, n/N (%)		14/33 (42,4)	22/33 (66,7)	RR=0,64 (0,4; 1,01)^	-			
Potrzeba intubacji, n/N (%)		2/33 (6,1)	6/33 (18,2)	p=0,12	-			
Długość pobytu na OIT w dniach, mediana (IQR)		9 (6-13)	8 (4-12)	p=0,55	-			
Długość pobytu w szpitalu w dniach (IQR)		11 (9-13)	13 (10-17)	p=0,05	-			
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny w 28 dniu, n/N (%)		2/33 (6,1)	6/33 (18,2)	RR = 0.33 (0.072; 1.533 p= 0,12	-			
Wypis ze szpitala, n/N (%)	7	5/33 (15,2)	2/33 (6,1)	OR=2,76 (0,49; 15,42)	-			
	14	26/33 (78,8)	18/33 (54,6)	RR=1,44 (1,01; 2,07)^ OR=3,09 (1,05; 9,11)	-			
	28	31/33 (93,9)	27/33 (81,9)	OR=3,44 (0,64;18,5)	-			
Zdarzenia niepożądane, n	28	47	62	-	-			
Poważne zdarzenia niepożądane, n		9	24	-	-			
<b>Wnioski Autorów: Wykazano, że zastosowanie IFN β-1b istotnie skraca czas do uzyskania klinicznej poprawy u pacjentów z COVID-19. Odnotowano także istotnie statystyczne różnice na korzyść interwencji badanej w zakresie liczby pacjentów wypisanych ze szpitala w 14 dniu. W grupie badanej otrzymującej IFN β-1b nie odnotowano istotnie częstszego występowania zdarzeń niepożądanych niż w grupie nie otrzymującej interferonu.</b>								

## Strategia wyszukiwania

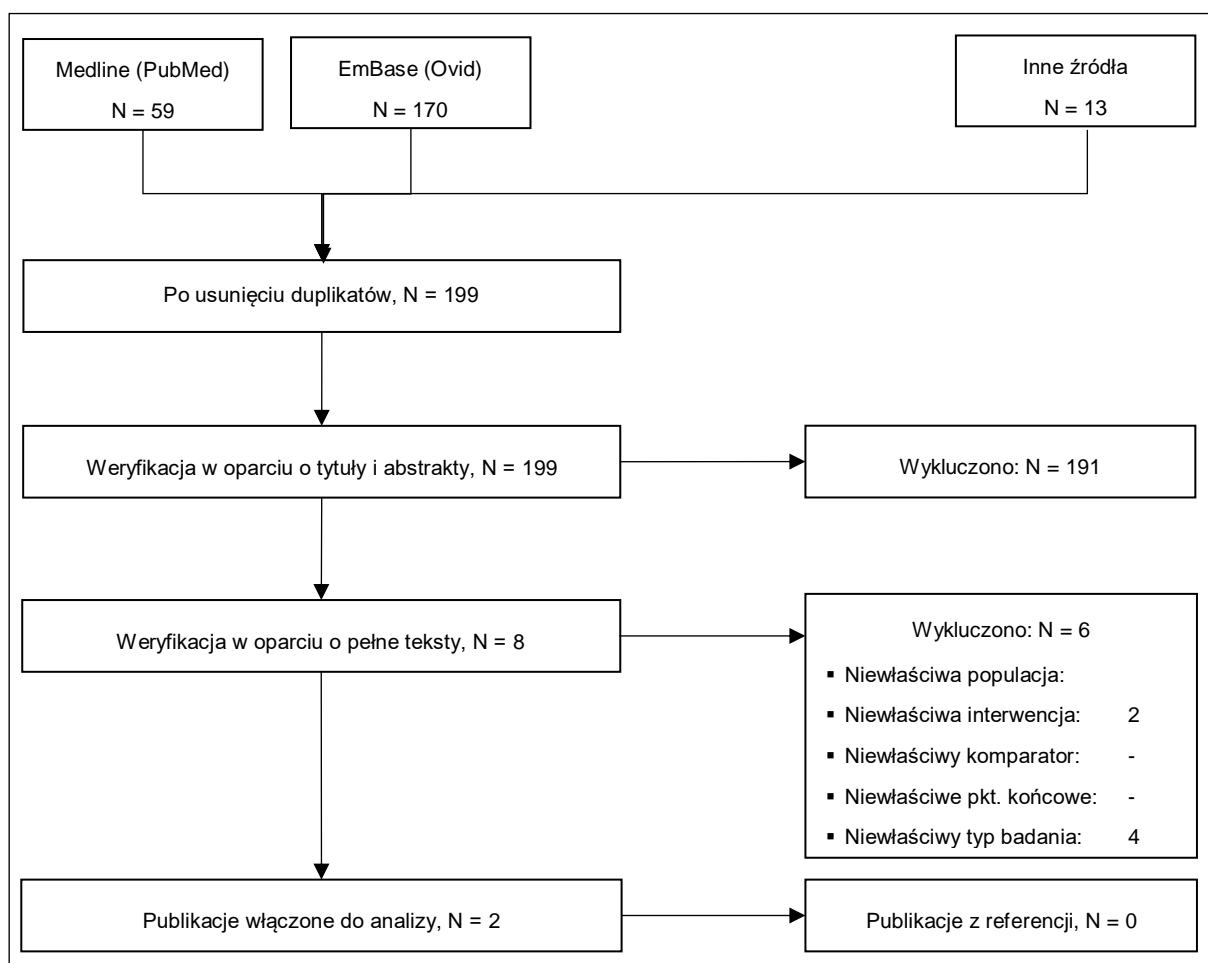
Tabela 10. Medline via Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
3.	((COVID 19[Title/Abstract] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR (2019-nCoV[Title/Abstract] OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract] OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract] OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract] OR (COVID-19 virus[Title/Abstract] OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract] OR (COVID19 virus[Title/Abstract] OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND (("interferon beta" [Supplementary Concept] OR (interferon beta[Title/Abstract] OR (INF beta[Title/Abstract] OR ((Interferon beta-1a[Title/Abstract] OR (interferon beta 1-alpha[Title/Abstract] OR (INF-beta-1a[Title/Abstract] OR (Avonex[Title/Abstract] OR (Rebif[Title/Abstract] OR (CinnoVex[Title/Abstract] OR (ReciGen[Title/Abstract])) OR ("interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR (Interferon beta-1b[Title/Abstract] OR (interferon beta 1-beta[Title/Abstract] OR (INF-beta-1b[Title/Abstract] OR (Betaferon[Title/Abstract] OR (Betaseron[Title/Abstract] OR (Extavia[Title/Abstract]))))	59
2.	(("interferon beta" [Supplementary Concept] OR (interferon beta[Title/Abstract] OR (INF beta[Title/Abstract] OR ((Interferon beta-1a[Title/Abstract] OR (interferon beta 1-alpha[Title/Abstract] OR (INF-beta-1a[Title/Abstract] OR (Avonex[Title/Abstract] OR (Rebif[Title/Abstract] OR (CinnoVex[Title/Abstract] OR (ReciGen[Title/Abstract])) OR ("interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR (Interferon beta-1b[Title/Abstract] OR (interferon beta 1-beta[Title/Abstract] OR (INF-beta-1b[Title/Abstract] OR (Betaferon[Title/Abstract] OR (Betaseron[Title/Abstract] OR (Extavia[Title/Abstract]))	12 658
1.	((COVID 19[Title/Abstract] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR (2019-nCoV[Title/Abstract] OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract] OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract] OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract] OR (COVID-19 virus[Title/Abstract] OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract] OR (COVID19 virus[Title/Abstract] OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))	58 995

Tabela 11. Embase via ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
1.	(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	54167
2.	exp interferon beta/	25563
3.	((interferon?beta or INF?beta or Interferon?beta?1a or interferon?beta?1-alpha or INF?beta?1a or Avonex or Rebif or CinnoVex or ReciGen or Interferon?beta?1b or interferon?beta?1?beta or INF?beta?1b or Betaferon or Betaseron or Extavia).ab,kw,ti,tn.	115852
4.	2 or 3	4595
5.	1 and 4	170





Rycina 2. Diagram selekcji badań

Tabela 12. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Berenguer 2020	Niewłaściwy typ badania
2.	Hung 2020	Nieprawidłowa interwencja
3.	Jiang 2020	Niewłaściwy typ badania
4.	Khamis 2020	Niewłaściwy typ badania
5.	Yip 2020	Nieprawidłowa interwencja
6.	Dastan 2020	Niewłaściwy typ badania

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Davoudi-Monfared E et al., A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon beta-1a in Treatment of Severe COVID-19. <https://aac.asm.org/content/64/9/e01061-20>
- <sup>2</sup> Pan H et al., Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
- <sup>3</sup> Rahmani H et al., Interferon  $\beta$ -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445008/>
- <sup>4</sup> INTERFERON (IFN) AND NOVAFERON (NOVA) FOR THE TREATMENT OF COVID-19. Monitoring Report, Project ID: RCR13; Version 2.0, EUnetHTA, October 2020