

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

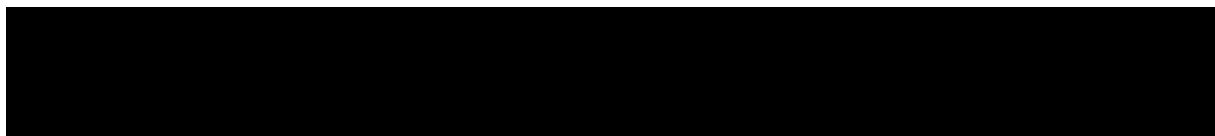
Analiza efektywności klinicznej



Warszawa

Listopad 2014

Autorzy raportu:



Wkład pracy:



Adres do korespondencji:



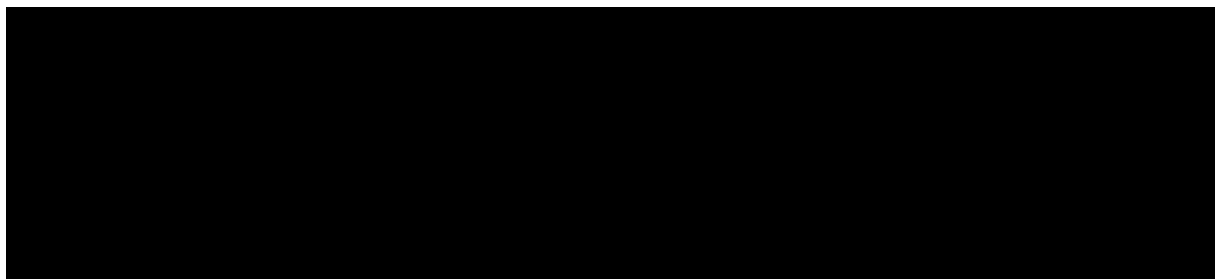
Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

VEDIM spółką z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie,
ul. Kruczkowskiego 8,
00-380 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:



Spis treści

Spis treści	3
Skróty i akronimy	10
Streszczenie	12
1 Analiza problemu decyzyjnego	18
1.1 Populacja	18
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej	18

1.1.2	Epidemiologia.....	18
1.1.3	Etiologia i patogenez a	19
1.1.4	Obraz kliniczny	19
1.1.5	Rozpoznanie i diagnostyka.....	20
1.1.6	Przebieg naturalny i rokowanie	21
1.1.7	Leczenie	21
1.1.7.1	Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów	23
1.1.7.2	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	27
1.1.7.2.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	27
1.1.7.2.1.1	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	27
1.1.7.2.1.2	Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	27
1.1.7.2.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	30
1.1.8	Inhibitory TNF- α	30
1.2	Interwencja	31
1.2.1	Cimzia® (Certolizumab pegol).....	31
1.3	Komparatory.....	34
1.3.1	Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym w Polsce.....	34
1.1.8	Uzasadnienie doboru komparatorów	34
1.1.9	Adalimumab.....	36
1.1.10	Etanercept.....	38
1.1.11	Inflixymab.....	40
1.1.12	Golimumab	42
1.1.13	Ustekinumab.....	44
1.4	Oceniane punkty końcowe	45
2	Cel pracy	49
3	Metodyka.....	50
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	50
3.1.1	Strategia	50

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	51
3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania	52
3.1.4 Strategia ekstrakcji danych	52
3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych	52
3.2 Strategia analizy badań	53
3.2.1 Skuteczność leczenia	53
3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia	54
4 Wyniki przeglądu systematycznego	55
4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	55
4.2 Opracowania wtórne	56
4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych	56
4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane	57
4.3.1.1 Błąd selekcji (selection bias)	57
4.3.1.2 Błąd wykonania (performance bias)	57
4.3.1.3 Błąd detekcji (detection bias)	58
4.3.1.4 Błąd utraty (attrition bias)	58
4.3.1.5 Błąd raportowania (reporting bias)	59
4.3.1.6 Ocena ogólna	59
4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad	59
5 Analiza wyników badań pierwotnych	62
5.1 Certolizumab vs placebo	62
5.1.1 Skuteczność	62
5.1.1.1 Odpowiedź ACR20	63
5.1.1.2 Odpowiedź ACR50	64
5.1.1.3 Odpowiedź ACR70	65
5.1.1.4 Odpowiedź PsARC	66
5.1.1.5 Odpowiedź PASI50	66
5.1.1.6 Odpowiedź PASI75	67
5.1.1.7 Odpowiedź PASI90	68
5.1.1.8 Zmiana wartości HAQ-DI	69
5.1.2 Bezpieczeństwo	70

5.2	Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego	82
5.2.1	Adalimumab vs placebo.....	82
5.2.1.1	Skuteczność	82
5.2.1.1.1	Odpowiedź ACR20	82
5.2.1.1.2	Odpowiedź ACR50	83
5.2.1.1.3	Odpowiedź ACR70	84
5.2.1.1.4	Odpowiedź PsARC	85
5.2.1.1.5	Odpowiedź PASI50	86
5.2.1.1.6	Odpowiedź PASI75	87
5.2.1.1.7	Odpowiedź PASI90	87
5.2.1.1.8	Zmiana wartości HAQ-DI	88
5.2.1.2	Bezpieczeństwo	89
5.2.2	Etanercept vs placebo	90
5.2.2.1	Skuteczność	90
5.2.2.1.1	Odpowiedź ACR20	90
5.2.2.1.2	Odpowiedź ACR50	91
5.2.2.1.3	Odpowiedź ACR70	92
5.2.2.1.4	Odpowiedź PsARC	93
5.2.2.1.5	Odpowiedź PASI50	94
5.2.2.1.6	Odpowiedź PASI75	95
5.2.2.1.7	Zmiana wartości HAQ-DI	95
5.2.2.2	Bezpieczeństwo	96
5.2.3	Inflixymab vs placebo	96
5.2.3.1	Skuteczność	96
5.2.3.1.1	Odpowiedź ACR20	97
5.2.3.1.2	Odpowiedź ACR50	98
5.2.3.1.3	Odpowiedź ACR70	99
5.2.3.1.4	Odpowiedź PsARC	100
5.2.3.1.5	Odpowiedź PASI50	101
5.2.3.1.6	Odpowiedź PASI75	102
5.2.3.1.7	Odpowiedź PASI90	103

5.2.3.1.8	Zmiana wartości HAQ-DI	104
5.2.3.2	Bezpieczeństwo	105
5.2.4	Golimumab vs placebo	106
5.2.4.1	Skuteczność	106
5.2.4.1.1	Odpowiedź ACR20	106
5.2.4.1.2	Odpowiedź ACR50	108
5.2.4.1.3	Odpowiedź ACR70	108
5.2.4.1.4	Odpowiedź PsARC	109
5.2.4.1.5	Odpowiedź PASI50	109
5.2.4.1.6	Odpowiedź PASI75	110
5.2.4.1.7	Odpowiedź PASI90	111
5.2.4.1.8	Zmiana wartości HAQ-DI	111
5.2.4.2	Bezpieczeństwo	112
5.2.5	Ustekinumab vs placebo	113
5.2.5.1	Skuteczność	113
5.2.5.1.1	Odpowiedź ACR20	113
5.2.5.1.2	Odpowiedź ACR50	114
5.2.5.1.3	Odpowiedź ACR70	114
5.2.5.1.4	Odpowiedź PASI75	114
5.2.5.1.5	Zmiana wartości HAQ-DI	115
5.2.5.2	Bezpieczeństwo	115
5.3	Certolizumab vs adalimumab – porównanie pośrednie	120
5.3.1	Ocena heterogeniczności populacji	120
5.3.2	Skuteczność	121
5.3.2.1	Odpowiedź ACR20	122
5.3.2.2	Odpowiedź ACR50	122
5.3.2.3	Odpowiedź ACR70	123
5.3.2.4	Odpowiedź PsARC	124
5.3.2.5	Odpowiedź PASI50	124
5.3.2.6	Odpowiedź PASI75	125
5.3.2.7	Odpowiedź PASI90	126
5.3.2.8	Zmiana wartości HAQ-DI	126

5.3.3	Bezpieczeństwo	127
5.4	Certolizumab vs etanercept – porównanie pośrednie	128
5.4.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	128
5.4.2	Skuteczność.....	129
5.4.2.1	Odpowiedź ACR20	130
5.4.2.2	Odpowiedź ACR50	130
5.4.2.3	Odpowiedź ACR70	131
5.4.2.4	Odpowiedź PsARC	132
5.4.2.5	Odpowiedź PASI50	132
5.4.2.6	Odpowiedź PASI75	133
5.4.2.7	Zmiana wartości HAQ-DI	134
5.4.3	Bezpieczeństwo	134
5.5	Certolizumab vs infliksymab – porównanie pośrednie	135
5.5.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	135
5.5.2	Skuteczność.....	137
5.5.2.1	Odpowiedź ACR20	137
5.5.2.2	Odpowiedź ACR50	138
5.5.2.3	Odpowiedź ACR70	139
5.5.2.4	Odpowiedź PsARC	139
5.5.2.5	Odpowiedź PASI50	140
5.5.2.6	Odpowiedź PASI75	141
5.5.2.7	Odpowiedź PASI90	142
5.5.2.8	Zmiana wartości HAQ-DI	142
5.5.3	Bezpieczeństwo	143
5.6	Certolizumab vs golimumab – porównanie pośrednie	144
5.6.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	144
5.6.2	Skuteczność.....	145
5.6.2.1	Odpowiedź ACR20	146
5.6.2.2	Odpowiedź ACR50	146
5.6.2.3	Odpowiedź ACR70	148
5.6.2.4	Odpowiedź PsARC	149

5.6.2.5	Odpowiedź PASI50	149
5.6.2.6	Odpowiedź PASI75	150
5.6.2.7	Odpowiedź PASI90	151
5.6.2.8	Zmiana wartości HAQ-DI	151
5.6.3	Bezpieczeństwo	152
5.7	Certolizumab vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	153
5.7.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	153
5.7.2	Skuteczność.....	154
5.7.2.1	Odpowiedź ACR20	155
5.7.2.2	Odpowiedź ACR50	155
5.7.2.3	Odpowiedź ACR70	156
5.7.2.4	Odpowiedź PASI75	157
5.7.3	Bezpieczeństwo	157
6	Dyskusja i ograniczenia.....	167
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	167
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	173
6.3	Wyniki innych analiz	174
6.4	Siła dowodów	174
7	Podsumowanie i wnioski.....	175
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		178
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		181
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		186
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach		188
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne		190
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania		193
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....		196
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....		199
Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego.....		203
Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....		206

Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	207
Aneks 12. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności certolizumabu pegol (GRADE)	210
Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE	226
Aneks 14. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania	228
Aneks 15. Bezpieczeństwo leczenia - porównania bezpośrednie	230
Certolizumab vs placebo	230
Adalimumab vs placebo	231
Etanercept vs placebo	234
Inflixymab vs placebo	235
Golimumab vs placebo	236
Ustekinumab vs placebo	237
Aneks 16. Bezpieczeństwo leczenia - porównanie pośrednie	240
Certolizumab vs adalimumab	240
Certolizumab vs etanercept.....	242
Certolizumab vs inflixymab.....	242
Certolizumab vs golimumab.....	244
Certolizumab vs ustekinumab	245
Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	247
Spis tabel.....	250
Spis rycin	258
Piśmiennictwo	260
Skróty i akronimy	
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne

DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GKS	glikokortykosteroidy
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	metotreksat
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba chorych, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec danemu punktowi końcowemu lub go uzyskać (ang. <i>number needed to treat</i>)
OB (ESR)	szybkość opadania krwinek
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
poz.	pozytywna
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PsA	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SSZ	sulfasalazyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Analiza problemu

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 30.10.2013 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 30 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab pegol z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo;
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo;
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo;
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo;
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo;
- 1 praca dotycząca 1 badania klinicznego porównującego ustekinumab z placebo.

Przeszukiwanie powtórzono 05.02.14, co pozwoliło zidentyfikować dodatkowe badanie kliniczne porównujące ustekinumab z placebo (PSUMMIT 2) oraz dodatkową pracę dotyczącą badania klinicznego (RAPID-PsA) porównującego certolizumab pegol z placebo.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu pegol mającej charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanym wskazaniu.

Jakość większości badań włączonych do analizy była wysoka – większość badań otrzymało 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad. Dwa badania oceniono na 5 punktów, a jedno badanie było umiarkowanej jakości zgodnie z kryteriami Jadad – otrzymało 3 punkty.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź ACR20. Pozostałe analizowane punkty końcowe to odpowiedź ACR50, ACR70, PsARC, poprawa w indeksie PASI o 50%, 75% i 90%, zmiana wartości HAQ-DI oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania, infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Certolizumab pegol vs placebo

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku łączonej dawki) istotnie statystycznie lepszy od placebo w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź ACR20,
 - odpowiedź ACR50,
 - odpowiedź ACR70,
 - odpowiedź PsARC,
 - odpowiedź PASI50,
 - odpowiedź PASI75,
 - odpowiedź PASI90,
 - zmiana wartości HAQ-DI.

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol istotnie statystycznie gorszy od placebo w zakresie punktu końcowego:
 - infekcje górnych dróg oddechowych w przypadku wszystkich analizowanych dawek certolizumabu pegol;
- certolizumab pegol porównywalny z placebo w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab pegol vs adalimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
 - odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
 - odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;
- certolizumab pegol porównywalny z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),

- odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu w zakresie punktu końcowego:
 - zdarzenia niepożądane;
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - infekcje,
 - poważne infekcje,
 - infekcje górnych dróg oddechowych.

Certolizumab pegol vs etanercept (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach istotnie statystycznie gorszy od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu);
 - odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu);
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol istotnie statystycznie gorszy od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - infekcje górnych dróg oddechowych (dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej. W przypadku dawki 400 mg wynik jest na granicy istotności statystycznej);
- certolizumab pegol porównywalny z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - infekcje górnych dróg oddechowych (w przypadku dawki 200 mg co dwa tygodnie).

Certolizumab pegol vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol istotnie statystycznie gorszy od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
- certolizumab pegol porównywalny z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - infekcje górnych dróg oddechowych.

Certolizumab pegol vs golimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach istotnie statystycznie gorszy od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. i 24. tygodniu
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. i 24. tygodniu,
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. tygodniu i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),

- odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
- zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol istotnie statystycznie gorszy od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla dawki 400 mg co cztery tygodnie i dla dawki łączonej);
- certolizumab pegol porównywalny z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - infekcje górnych dróg oddechowych (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab pegol vs ustekinumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z ustekinumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - ACR20 (w 24. tygodniu),
 - ACR50 (w 24. tygodniu),
 - ACR70 (w 24. tygodniu),
 - PASI75 (w 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol w dawkach 400 mg i dawce łączonej istotnie statystycznie gorszy od ustekinumabu w zakresie punktu końcowego:
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z ustekinumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - infekcje,
 - infekcje górnych dróg oddechowych.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-PsA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa powinna być traktowana ze szczególną ostrożnością. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Dodatkowo interpretacja wyników analizy bezpieczeństwa oparta na publikowanych danych jest zaburzona ze względu na fakt, że populacja pacjentów otrzymujących placebo, która w 16 tygodniu nie uzyskiwała odpowiedzi na leczenie migrowała do grupy otrzymującej aktywne leczenie certolizumabem. Powoduje to, że dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, dla

którego raportowane są działania niepożądane, zaburzeniu (na niekorzyść certolizumabu) ulega balans czasu ekspozycji, który dla placebo jest krótszy niż wynika to z horyzontu obserwacji.

Interpretując wyniki oceny bezpieczeństwa należy również zwrócić uwagę na szerokie zakresy przedziałów ufności (95% CI), które wynikają z niskiej liczby rejestrowanych zdarzeń niepożądanych.

W zakresie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa certolizumabu i analizowanych komparatorów (kolejne rozdziały), należy podkreślić znaczną heterogeniczność zarówno metodyczną jak i w zakresie populacji badanej porównywanych badań. Szczegółowo ocenę heterogeniczności analizowanych danych przedstawiono w rozdziałach odpowiednich dla poszczególnych porównań.

Wnioski

Podsumowując, certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa oraz porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w terapii łuszczykowego zapalenia stawów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.¹

1.1.2 Epidemiologia

Ocenia się, że łuszczycy dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej spotykana jest wśród mężczyzn (3 razy częściej). Początek choroby przypada zwykle między 20 a 50 r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza.¹ Uważa się także, że ŁZS u pacjentów z łuszczycą często pozostaje niezdiagnozowane.³

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii (jedno z dwóch badań określających zapadalność w Finlandii²). Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określa trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech³. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%¹⁰, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16%¹¹ (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych mówiących o chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.³

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5%

do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.¹ Z kolei na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych można stwierdzić, że do dnia 02.10.2013 w programie leczenia biologicznego uczestniczyły 722 osoby chorujące na ŁZS. W remisji zgodnie z programem zarejestrowano 65 pacjentów z ŁZS.¹²

1.1.3 Etiologia i patogenez

Przyczyna rozwoju ŁZS pozostaje nieznana, choć uważa się, że choroba może być wynikiem czynników genetycznych oraz zewnętrznych, tj. urazów czy zakażeń wirusowych lub bakteryjnych (prawdopodobnie związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T¹³). Szczególnie istotne dla rozwoju choroby wydają się być antygeny z grupy HLA: HLA-B27 częściej występuje w postaci z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, HLA-DR4 w postaci nadżerkowej, zaś HLA-DR7 w postaci z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych, co wiąże się również z ciężkim przebiegiem choroby. Charakterystyczna dla przebiegu choroby jest także wzmożona humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna. Obserwuje się również większą ekspresję cytokin prozapalnych, szczególnie TNF- α , które w prowadzą do destrukcji chrząstki i kości oraz odpowiadają za wyzwolenie bólu.¹

1.1.4 Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe.¹⁴ Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.¹⁵ Przewlekłe ŁZS prowadzi do inwalidztwa ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Obserwuje się także zwiększone o 60% ryzyko zgonu u chorych na ŁZS w porównaniu z populacją ogólną.¹⁶

Wyróżnia się 5 typów zmian chorobowych/postaci choroby (zmiany często nakładają się na siebie), charakterystycznych dla ŁZS (wg Molla i Wrighta):¹⁷

- asymetryczna kilkustawowa – zapalenie kilku stawów, zwykle niesymetryczne (ok. 70%),
- wielostawowa, przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) (ok. 15–20%),
- z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5%),
- okaleczająca, o bardzo ciężkim przebiegu (ok. 5%),
- osiowa, przypominająca ZZSK, ale typowe jest asymetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ok. 5%).

Wśród najczęściej zgłaszanych objawów występują ból, obrzęk, ocieplenie stawów, sztywność poranna, zmiany typowe dla łuszczycy na skórze i paznokciach (u większości chorych zmiany takie wyprzedzają zmiany stawowe), zapalny ból pleców, ograniczenie ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa, deformacje palców (palec kielbaskowaty – bardzo charakterystyczny dla ŁZS, palce teleskopowe, butonierkowate w kształcie szyi łabędziej), którym towarzyszą zaczerwienienie, obrzęk i ból, bolesność i obrzęk w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej (często dotyczy ścięgna Achillesa).¹

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:¹⁷

1. Łuszczycyca stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.),
2. Typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.),
3. Ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.),
4. Dactylitis (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.),
5. Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne (przynajmniej dwa z wymienionych muszą być spełnione).¹

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27), badania obrazowe (RTG, MR, USG) oraz badanie płynu stawowego.^{1,17}

1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą ilością zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności; w innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.¹

1.1.7 Leczenie

Leczenie ma na celu polepszenie jakości życia dzięki opanowaniu dolegliwości poprzez zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, a w szczególności zwalczanie zapalenia aż do remisji, a także normalizację funkcjonowania i aktywności społecznej. Leczenie może obejmować edukację chorego i jego rodziny, rehabilitację (fizykoterapię i kinezyterapię), leczenie farmakologiczne i ortopedyczne.¹

Leczenie farmakologiczne, prowadzone wg odpowiednich wytycznych przedstawionych w punkcie 1.1.7.1, może wykorzystywać:¹

1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ) – leki pierwszego wyboru u większości chorych.
2. Glikokortykosteroidy (GKS) – leczenie wspomagające w ograniczonej postaci choroby.
3. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – stosowane w przypadku nieskuteczności lub toksyczności NPLZ i GKS, a także przy niekorzystnym rokowaniu. Sposób leczenia przy pomocy LMPCh zależy od dominującej postaci choroby – zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od syntetycznego LMPCh (w pierwszej kolejności metotreksatu), a w przypadku nieskuteczności takiego postępowania wprowadza się leczenie inhibitorami TNF- α . W przypadku

zapalenia ścięgien i zapalenia palców nie wykazano skuteczności syntetycznych LMPCh.

1.1.7.1 Wytyczne kliniczne leczenie łuszczycowego zapalenia stawów

Tabela 1. Wytyczne kliniczne leczenie łuszczycowego zapalenia stawów.

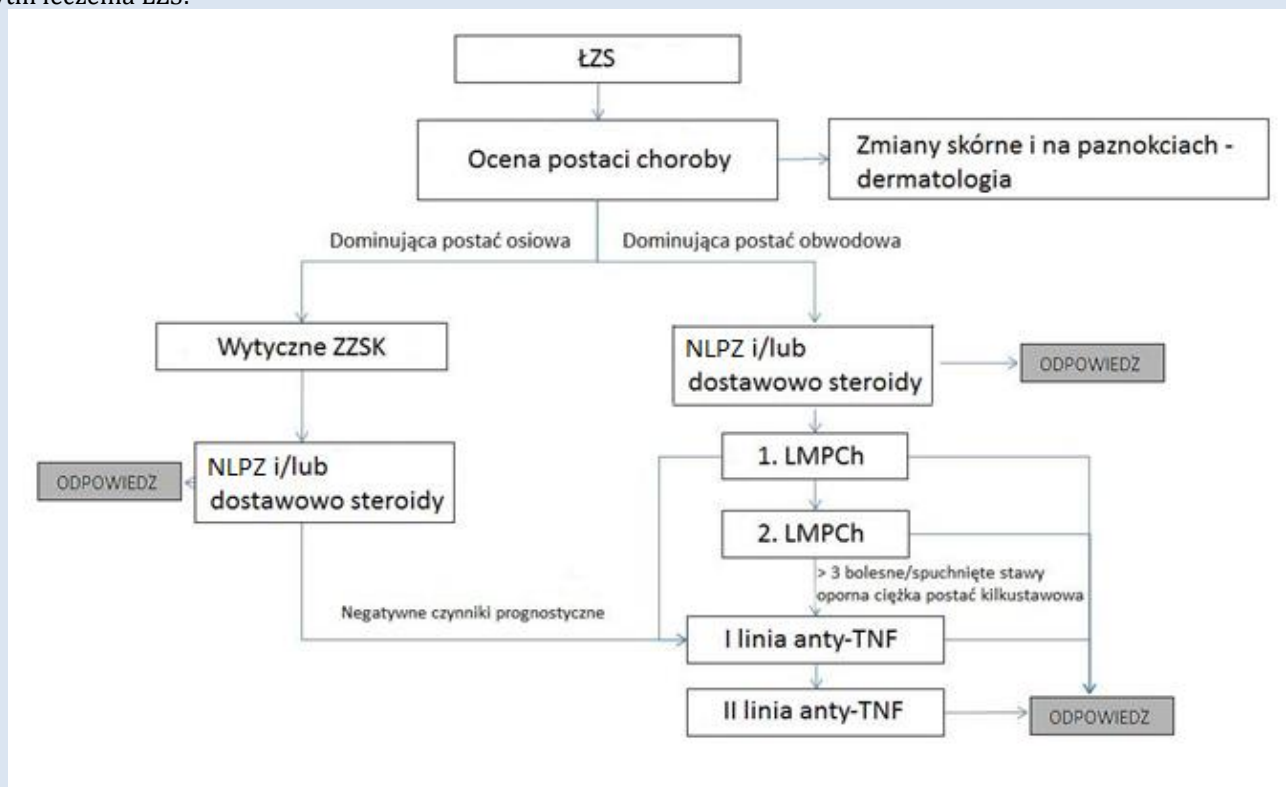
Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR 2012 ¹⁸	<p>Zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu. 2. U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenie za pomocą LMPCh, takimi jak MTX, SSZ, leflunomid. 3. U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie łuszczycą powinny być preferowane leki równocześnie zmniejszające objawy łuszczycy, takie jak MTX. 4. Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najmniejszej skutecznej dawce. 5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh, np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF. 6. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych i/lub dactylitis i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 7. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 8. Stosowanie inhibitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh. 9. U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF, powinno się rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF. 10. Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem. <p><u>Fazy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR:</u></p> <p>Faza 1 Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS. Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej. Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia).</p> <p>Faza 2 Przejdź do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej, podać MTX we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie</p>

		<p>cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy trzeciej. Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej.</p> <p>Faza 3 Przejść do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej, jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone nimi; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF. Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść do leczenia inhibitorem TNF.</p> <p>Faza 4 Przejść do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamienić na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). (Tłumaczenie: Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W, Spondyloartropatie: Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2:93-102).</p>
Polska	KK 2012 ¹⁷	Wytyczne leczenia ŁZS w całości bazują na opublikowanych w 2012 r., przedstawionych powyżej wytycznych EULAR
Polska	PTD 2010 ¹⁹	W przypadku łuszczykowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów, u których obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii.
Międzynarodowe	GRAPPA 2009 ²⁰	Zapalenie stawów obwodowych - w lekkiej postaci choroby stosować NLPZ, można także rozważyć dostawowe zastosowanie glikokortykosteroidów. W umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby zaleca się LMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat i cyklosporyna) i inhibitory TNF- α (rekomendowane u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przynajmniej jednym LMPCh lub u tych z niekorzystnym rokowaniem. Zarejestrowane we wskazaniu do 2009 r. inhibitory TNF uważane są tak samo skuteczne). W łagodnym lub średnio ciężkim przebiegu osiowej postaci choroby zaleca się NLPZ, fizykoterapię oraz edukację, analgezję i iniekcje do stawów krzyżowo-biodrowych, zaś przy ciężkim nasileniu inhibitory TNF. W ciężkim zapaleniu przyczepów ścięgniastych także zaleca się inhibitory TNF, zaś w lżejszych postaciach NLPZ oraz LMPCh, choć siła dowodów potwierdzających takie działanie w tym wypadku jest mniejsza. W zapaleniu stawów międzypaliczkowych rekomenduje się infliksymab (najwyższy poziom dowodów), ewentualnie NLPZ, kortykosteroidy i LMPCh. Wytyczne zawierają także zalecenia leczenia zmian skóry i paznokci.
Hiszpania	ESPOGUIA 2009/2010 ²¹	Zalecenia leczenia ŁZS opierają się na opisanych powyżej rekomendacjach GRAPPA.

Wielka Brytania

BSR 2012²²

Algorytm leczenia ŁZS:



Wytyczne leczenia ŁZS lekami biologicznymi:

1. Należy rozważyć leczenie przy pomocy inhibitorów TNF u pacjentów z aktywną chorobą (co najmniej 3 bolesne i spuchnięte stawy) u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnym LMPCh lub tylko jednym, gdy rokowanie jest niekorzystne (5 lub więcej zajętych stawów wraz z podniesionym CRP utrzymującym się ponad 3 miesiące, i/lub zniszczenia strukturalne stawu spowodowane chorobą, i/lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów).
2. Wszystkie zarejestrowane inhibitory TNF są zalecane u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a ostateczny wybór należy do lekarza prowadzącego, który powinien uwzględnić współistniejące schorzenia, preferencje pacjenta i opłacalność terapii. W przypadku pacjentów gwałtownie potrzebujących opanowania łuszczycy skóry zaleca się wybór inhibitora TNF zgodnie z wytycznymi British Association of Dermatology (BAD).

		<ol style="list-style-type: none"> 3. Należy kontynuować terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF u pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź po trzech miesiącach leczenia. U pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie w tym czasie (niepełna poprawa w zakresie bolesności i opuchlizny stawów i brak jakiegokolwiek pogorszenia mierzonego w skali PsARC) należy kontynuować leczenie przez kolejnych 12 tygodni i jeśli nastąpi pełna poprawa dalej podawać leki. 4. Terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF należy rozważyć u pacjentów z opornąilkustawową postacią choroby, u których ma ona znaczący wpływ na samopoczucie pacjenta, u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma LMPCh oraz terapia dostawowa. Podanie inhibitorów TNF powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z osiową postacią choroby na tych samych warunkach, jakie opisano w wytycznych BSR dotyczących leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 5. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie jednym inhibitorem TNF należy rozważyć podanie innego inhibitora TNF, a odpowiedź w takim wypadku powinna być oceniana w taki sam sposób jak przy podaniu pierwszego leku. <p>Dokument zawiera także wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów TNF w specjalnych grupach pacjentów.</p>
Szkocja	SIGN 2010 ²³	<ol style="list-style-type: none"> 1. NLPZ – zalecane jako środek zmniejszający krótkoterminowo uciążliwość objawów (o ile nie ma przeciwwskazań) 2. LMPCh – leflunomid jest lekiem zalecanym w leczeniu aktywnego ŁZS, można rozważyć także podanie sulfasalazyny i metotreksatu. Nie zaleca się terapii z wykorzystaniem metotreksatu w połączeniu z cyklosporyną ani domięśniowego podania soli złota. 3. Inhibitory TNF (adalimumab, infliksymab i etanercept) – zalecane w leczeniu aktywnej choroby u pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na co najmniej dwa LMPCh (lub u których występuje nietolerancja/istnieją przeciwwskazania do stosowania tych leków).
USA	AAD 2008 ²⁴	<p>W lekkiej postaci ŁZS zaleca się NLPZ lub dostawowe podanie kortykosteroidów. W średnio ciężkiej i ciężkiej postaci ŁZS polecane jest stosowanie metotreksatu i/lub inhibitorów TNF jako pierwszej linii terapii (uważa się, że około 50% pacjentów może mieć zniszczone na skutek choroby stawy). Zarejestrowane do 2008 r. inhibitory TNF (adalimumab, etanercept i infliksymab) traktowane są jako równie skuteczne.</p>

1.1.7.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

1.1.7.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

1.1.7.2.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Certolizumab pegol (Cimzia®) nie był oceniany przez Agencję pod kątem objęcia refundacją we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów.

1.1.7.2.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

We wskazaniu ŁZS o przebiegu agresywnym oceniano etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) oraz infliksymab (Remicade®). W 2013 oceniono dodatkowo w tym samym wskazaniu golimumab (Simponi®).

Tabela 2. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.* Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<u>Zalecenia</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187/ EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej	<u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz EAN 5909990717187 we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka EAN 5909990717200; Simponi

* Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2013 i 142/2013 mają identyczne zalecenia i uzasadnienia, odnoszą się odpowiednio do produktu Simponi (golimumab) z ampułkostrzykawką (EAN 5909990717200) i z wstrzykiwaczem (EAN 5909990717187).

agresywnym		<p>grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>(golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz EAN 5909990717187 we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-α. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-α. Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko RK nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2010 z dnia 18 października 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada obradowała już nad zasadnością finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z ŁZS i uznała za zasadne uruchomienie</p>	<p><u>Zalecenia</u></p> <p>Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zasadność finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z ŁZS, była już</p>

		odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto, w przedłożonym projekcie programu, przed jego wdrożeniem, należy dołączyć specjalistów dermatologów do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i umożliwić leczenie chorych w ośrodkach dermatologicznych.	przedmiotem rekomendacji prezesa AOTM. Po zapoznaniu się z przyjętym w dniu 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/2009, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.
w sprawie zakwalifikowania „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Leki anty TNF-α wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu ŁZS i nie różnią się między sobą bezpieczeństwem stosowania. Efektywność anty-TNF-α jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Leki anty TNF-α wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu ŁZS i nie różnią się między sobą bezpieczeństwem stosowania. Efektywność anty-TNF-α jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>

1.1.7.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano strony internetowe agencji oceny technologii medycznych działających w innych krajach pod kątem wytycznych stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu ŁZS.

Odnaleziono rekomendacje stosowania inhibitorów TNF w następujących agencjach:

- National Institute of Clinical Excellence (NICE)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej stosowania certolizumabu* w leczeniu ŁZS, co prawdopodobnie wynika z faktu, że w Europie lek zarejestrowany został w tym wskazaniu w grudniu 2013, a w USA pod koniec września 2013.

1.1.8 Inhibitory TNF- α

Czynnik martwicy nowotworu, czyli TNF- α , stanowi trzon jednej z hipotez mówiących o przyczynach rozwoju ŁZS. TNF- α , wytwarzany przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T, bierze udział w aktywacji limfocytów, ekspresji prozapalnych cytokin, jak interleukina 1, 6 i 8, hemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferonu- γ (IFN- γ), a także cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1, VCAM-1, co powoduje napływ leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. Ponadto, TNF- α stymuluje osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz wpływa dodatnio na proliferację fibroblastów.²⁵

Poziom aktywnego TNF- α można obniżyć stosując inhibitory TNF- α . Do października 2013, we wskazaniu ŁZS, zarejestrowane były w EMA 4 takie leki: adalimumab (rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne anti-TNF- α , uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego), etanercept (białko receptorowe p75 Fc wiążące się z TNF- α , wytwarzane metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego), infliksymab (chimeryczne, ludzko-mysie, monoklonalne przeciwciało w klasie IgG, skierowane przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α) i golimumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1 κ) o masie 150 kD, zmniejszające wiązanie TNF- α z receptorem (TNFR) poprzez hamowanie jego aktywności biologicznej. Działa na rozpuszczalny TNF- α oraz na TNF- α związany z błoną komórkową). Inhibitory TNF- α

* W całej analizie określenie *certolizumab* jest jednoznaczne z *certolizumab pegol*.

wiążą zarówno rozpuszczony jak i związany z błonami czynnik, dzięki czemu blokują możliwość interakcji z receptorami p55 i p75, przez co zapobiegają zapoczątkowaniu szlaku sygnałowego prowadzącego do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.²⁶

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA.

1.2.1 Cimzia® (Certolizumab pegol)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Certolizumab pegol
Opatentowane nazwy handlowe	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) L04AB05
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	UCB Pharma SA Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	01 października 2009

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7. Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF α), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowana jest Cimzia®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów,
- Osiowa spondylopatia:

- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
- Osiowa spondyloatrofia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomięsaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczykowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Dawka podtrzymująca

Łuszczykowe zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas

stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.

1.3 Komparatory

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Cimzia® w leczeniu ŁZS uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym w Polsce

Leczenie pacjentów z ŁZS inhibitorami TNF- α jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).²⁷ Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., w ramach programu finansowane jest leczenie adalimumabem, etanerceptem, golimumabem oraz infliksymabem.²⁷

1.1.8 Uzasadnienie doboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych wskazują (wersja 2.1²⁸), że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponadto, zaleca się przeprowadzenie analiz z udziałem innych komparatorów, którymi mogą być technologie:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki,

w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną. Obecnie refundowane są w Polsce 4 technologie opcjonalne: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab. Technologie te dostępne są w ramach refundacji leku w programach lekowych i są wydawane bezpłatnie (patrz aneks 14). Ponadto, pod koniec września 2013 EMA zarejestrowała nowe wskazanie dla ustekimumabu, którym jest ŁZS – lek ten będzie dodatkowym komparatorem w analizie klinicznej.

urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

1.1.9 Adalimumab*

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Adalimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	selektywne leki immunosupresyjne (L04AB04)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08 września 2003

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

* Opisy poszczególnych komparatorów powstały w oparciu o ich „Charakterystyki Produktu Leczniczego” dostępne na stronie EMA.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowana jest Humira®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Osiowa spondyloartropatia
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
- Łuszczyca
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest stosowany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania. Dla pacjentów, którym należy podać mniej niż pełną dawkę 40 mg, produkt jest dostępny w fiolce 40 mg do stosowania u dzieci.

1.1.10 Etanercept

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Etanercept
Opatentowane nazwy handlowe	Enbrel®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) (L04AB01)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	3 luty 2000

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest Enbrel®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Łuszczyca zwykła (plackowata)
- Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii w zakresie zarejestrowanych wskazań. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Nie ma potrzeby zmieniać sposobu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby ani u tych w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.

1.1.11 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Infliksymab
Opatentowane nazwy handlowe	Remicade®, Inflectra® (biosimilar), Remsima®(biosimilar)
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13 sierpień 1999 r.

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki.

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remicade należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie produktem leczniczym Remicade poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest Remicade®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- Choroba Crohna u dorosłych;
- Choroba Crohna u dzieci;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- Łuszczycyca.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remicade powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Produkt leczniczy Remicade należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Łuszczycowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej u dorosłych pacjentów. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w łuszczycowym zapaleniu stawów. Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remicade w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Remicade nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podania

Produkt leczniczy Remicade powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji) i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w

czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg.

1.1.12 Golimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Golimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- α) (L04AB06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Data dopuszczenia do obrotu w UE	1 października 2009

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA - Psoriatic arthritis)

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia aktywność fizyczną.

Inne wskazania w jakich zarejestrowany jest produkt Simponi®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA - Rheumatoid arthritis);
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis);
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC - Ulcerative colitis).

Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci

ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu w przypadku pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie badano stosowania produktu Simponi u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek w związku z czym nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. Produkt Simponi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania, jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

1.1.13 Ustekinumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Ustekinumab
Opatentowane nazwy handlowe	Stelara®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin (L04AC05)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV 17 Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	16 stycznia 2009

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest przezroczysty do nieznacznie opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Produkt Stelara w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.

Produkt Stelara® zarejestrowany jest także we wskazaniu łuszczyca plackowata.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu

immunologicznym, takimi jak łuszczyca i łuszczykowe zapalenie stawów. Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy i łuszczykowym zapaleniu stawów przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

Dawkowanie i sposób podawania

Łuszczykowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała >100 kg. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Stelara u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie przeprowadzono badań produktu Stelara w populacjach pacjentów z zaburzeniami nerek i wątroby.

Sposób podawania

Produkt Stelara stosuje się w postaci podskórnych wstrzyknięć. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą. Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą dokonywać samodzielnych wstrzykiwań produktu Stelara. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wstrzyknięcia całkowitej ilości produktu Stelara, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

1.4 Oceniane punkty końcowe

Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia ŁZS, natomiast istnieje kilka zestawów kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania/remisji choroby. W przypadku obwodowej postaci choroby w ocenie odpowiedzi na leczenie można się oprzeć na kryteriach stosowanych w RZS, czyli kryteriach ACR (20/50/70), EULAR czy DAS28, choć istnieje także zestaw stworzony z myślą o ŁZS – PsARC. W przypadku postaci osiowej przydatne mogą być kryteria stosowane w ZZSK, np. wynik BASDAI. Zajęcie skóry ocenia się przy użyciu indeksu PASI.

OMERACT 8 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)

Ocena nasilenia ŁZS powinna zawierać ocenę:

- stanu stawów obwodowych (SJC66 i TJC68),

- ból (ocenę pacjenta w skali numerycznej lub VAS),
- ogólnej aktywności choroby przez pacjenta,
- funkcji fizycznych (np. ocena HAQ),
- jakości życia w skali generycznej (np. SF-36) lub specyficznej (np. PsAQaL),
- zmęczenia (np. FACIT),
- wskaźników stanu zapalnego (OB lub CRP).²⁹

PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)

Uznaje się, że pacjent odpowiada na leczenie, gdy w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów zaobserwowana zostanie poprawa (w tym co najmniej jedno z nich musi być związane z bolesnością lub opuchlizną stawów) oraz w żadnym nie zostanie stwierdzone pogorszenie:³⁰

- bolesność stawów (jedna jednostka na skali Likerta),
- opuchlizna stawów (jedna jednostka na skali Likerta),
- ogólna ocena lekarza (30% poprawa),
- ogólna ocena pacjenta (30% poprawa).

ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70), American College of Rheumatology³¹

System składa się z następujących kategorii:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
 - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP),
 - wyniki uzyskane przy pomocy technik radiograficznych o ile badanie trwało dłużej niż rok³².

Poprawa o przynajmniej 20% w kryteriach związanych z bolesnością i obrzękiem stawów (kryterium 1 i 2) oraz w przynajmniej 3 kolejnych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR20 (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). ACR20 uważana jest za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęta jest jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 to redukcja choroby zbliżona do remisji.

Jedną z modyfikacji skali jest Indeks ACR-N, będący zmienną ciągłą opierającą się na minimalnych wartościach zmian ocenionych w zakresie bolesności i obrzęku stawów oraz median z pozostałych wskaźników. Skala pokazuje dokładniej stopień zmian w przebiegu choroby i leczenia oraz pozwala na wykrycie ewentualnych zaburzeń.³²

PASI (Patient Specific Index)³³

Skala służy do oceny nasilenia zmian łuszczycowych – wskaźnik obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych. Uwzględnia się także czynniki takie jak zaczerwienienie, złuszczenie czy naciek zapalny. Kryteria:

- zaczerwienienie (w skali od 0 do 4; 0 – brak zmian chorobowych) – Z
- złuszczenie (w skali od 0 do 4) – Ł
- naciek zapalny (w skali od 0 do 4) – N

Wartość indeksu oblicza się mnożąc sumę wyników dla Z, Ł i N przez wynik i współczynnik powierzchniowy: $(Z+N+Ł) \times \text{wynik powierzchniowy} \times \text{współczynnik powierzchniowy}$. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50, 75 i 90%.

DAS (disease activity score)³⁴

Istnieją dwie formy wskaźnika: oceniająca 44 stawy i uproszczona, oceniająca 28 stawów. DAS oblicza się korzystając z następującego wzoru:

$$DAS = 0,54(\sqrt{RAI}) + 0,065(SJC) + 0,33(\ln ESR) + 0,0072(GH)$$

gdzie: RAI – Ritchie Articular Index, SJC – liczba stawów opuchniętych, ESR – prędkość opadania krwinek (OB), GH – ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

DAS28 oblicza się korzystając z następującego wzoru:³⁵

$$DAS28 = 0,56(\sqrt{T28}) + 0,28(\sqrt{SW28}) + 0,70(\ln ESR) + 0,014GH$$

gdzie: T28 oznacza liczbę bolesnych stawów z 28 możliwych, SW28 – liczbę opuchniętych stawów z 28 możliwych, ESR – prędkość opadania erytrocytów, GH – ogólny stan zdrowia mierzony na skali VAS.

Wynik końcowy może przyjmować wartości od 0 do 6. W przypadku DAS28 wynik niższy niż 3,2 oznacza bardzo niską aktywność choroby, 3,2-5,1 średnią aktywność, zaś powyżej tej wartości chorobę o wysokiej aktywności.

Kryteria odpowiedzi EULAR³⁶

Kryteria odpowiedzi EULAR związane są wynikami otrzymywanymi poprzez obliczenie wskaźników DAS i DAS28.

		Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia		
		>1,2	0,6-1,2	<0,6
Obecna wartość DAS28	<3,2	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi

	3,2-5,1	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
	>5,1	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

(na podstawie M. Wiśłowska i wsp.)

HAQ – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire)³⁷

Kwestionariusz ma formę samooceny chorego związanej z wykonywaniem codziennych czynności w czasie ostatniego tygodnia. W praktyce lekarskiej używana jest najczęściej pierwsza część kwestionariusza, czyli tzw. indeks upośledzenia (*HAQ Disability Index*) - im mniejszy wynik tym większa sprawność chorego. Ocena przeprowadzana jest na podstawie odpowiedzi udzielonych przez pacjenta na pytania zadane w kwestionariuszu. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji dotyczących różnych sfer codziennej aktywności, związanych z ubieraniem się i myciem, porannym wstawaniem, jedzeniem, chodzeniem, higieną osobistą, podnoszeniem, chwytaniem oraz czynnościami ruchowymi. Każda z tych sekcji posiada wyszczególnione czynności, które podlegają ocenie chorego w skali od 0 (brak trudności w wykonywaniu czynności) do 3 (brak możliwości wykonywania czynności). Wynik końcowy jest średnią z wartości uzyskanych w każdej z sekcji. Na potrzeby ŁZS, HAQ DI został zwalidowany przez Hustedę.³⁸

Formularz SF-36 (The Medical Outcome Study Short Form 36)³⁹

Podobnie jak w przypadku HAQ, SF-36 jest formularzem oceny jakości życia pozwalającym na ocenę ośmiu wskaźników dotyczących funkcjonowania fizycznego, ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym, dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych oraz poczucia zdrowia psychicznego. Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

Ocenę zmian zarejestrowanych przy pomocy technik radiograficznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu skali Sharpa (Total Sharp Score) lub jej modyfikacji.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z łuszczykowym zapaleniem stawów
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Certolizumab pegol (Cimzia®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab Etanercept Inflixymab Golimumab Ustekinumab
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź PsARC; liczba opuchniętych stawów – SJC66; liczba bolesnych stawów – TJC68; ocena za pomocą kwestionariusza HAQ; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36; ocena stanu zapalnego – OB, CRP; odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70; odpowiedź PASI; ocena aktywności choroby na skali DAS; ocena odpowiedzi EULAR. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; infekcje; poważne infekcje; infekcje górnych dróg oddechowych; reakcje w miejscu podania.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz bazy bibliograficzne i rejestry badań:
 - Medline,
 - EMBASE,
 - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 30.10.2013. Strategię przeszukiwania baz Medline, Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w aneksie 1. Wykonano aktualizację przeszukiwania w dniu 05.02.2014 włączając 1 dodatkowe badanie.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.Ch. i M.P.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z łuszczycowym zapaleniem stawów.
- Badana interwencja:
 - certolizumab pegol stosowany 2 razy w tygodniu w dawce 200 mg lub 400 mg co cztery tygodnie.
- Komparatory:
 - adalimumab;
 - etanercept;
 - infliksymab;
 - golimumab;
 - ustekinumab;
 - placebo na użytek porównania pośredniego.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - W zakresie skuteczności:
 - ocena odpowiedzi PsARC;
 - liczba opuchniętych stawów – SJC66;
 - liczba bolesnych stawów – TJC68;
 - ocena bólu w skali VAS;
 - ocena za pomocą kwestionariusza HAQ;
 - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36;
 - ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT;
 - ocena stanu zapalnego – OB, CRP;
 - ocena odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70;
 - ocena odpowiedzi PASI;
 - ocena aktywności choroby na skali DAS;
 - ocena odpowiedzi EULAR.
 - W zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- infekcje;
- poważne infekcje;
- infekcje górnych dróg oddechowych;
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Dawka certolizumabu pegol lub komparatora niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.
- Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov).
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Subanalizy badań klinicznych.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.Ch.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.P.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane. Prace oceniano także pod kątem:

- liczebności badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podanymi przyczynami.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (D.Ch. i M.P.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność certolizumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo certolizumabu pegol z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych dla certolizumabu i stosowanych komparatorów, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwań baz danych 848 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 41 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 30 opracowania pierwotne, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo;
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo;
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo;
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo;
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo;
- 1 praca dotycząca 1 badania klinicznego porównującego ustekinumab z placebo.

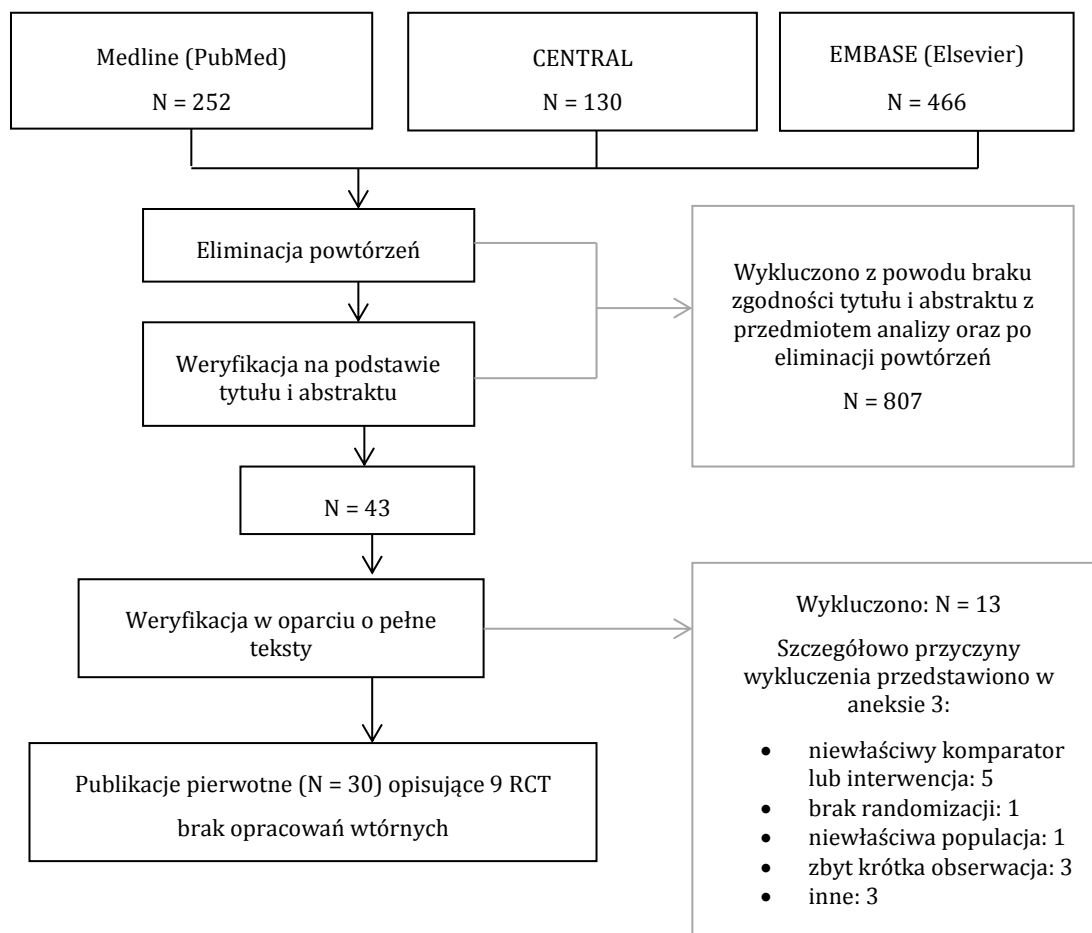
Przeszukiwanie powtórzono 05.02.14, co pozwoliło zidentyfikować dodatkowe badanie kliniczne porównujące ustekinumab z placebo (PSUMMIT 2) oraz dodatkową pracę dotyczącą badania klinicznego (RAPID-PsA) porównującego certolizumab pegol z placebo.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu, która miałaby charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

Na stronie ClinicalTrials.gov nie odnaleziono żadnego badania randomizowanego, dla których opublikowano by wyniki.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



4.2 Opracowania wtórne

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu pegol, która miałaby charakter przeglądu systematycznego i dotyczyłaby zastosowania leku w jednostce chorobowej, jaką jest łuszczycowe zapalenie stawów.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przytoczono ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonych do niniejszego przeglądu badaniach z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji (selection bias);
- błąd wykonania (performance bias);
- błąd detekcji (detection bias);
- błąd utraty (attrition bias);
- błąd raportowania (reporting bias).

Przedstawiono także ogólną ocenę popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych badań.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions wersja 5.1.0 uaktualniona w marcu 2011). Szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie 9.

4.3.1.1 Błąd selekcji (selection bias)

Wszystkie badania włączone do analizy opisano jako randomizowane, choć jedynie w 6 przypadkach (badania RAPID-PsA, Genovese 2007, IMPACT 2, GO-REVEAL PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2) podano metodę randomizacji pozwalającą na przypadkowe umieszczenie pacjentów w poszczególnych grupach (w większości przypadków była to metoda IVRS – *Interactive Voice Response System*, zaś w badaniu IMPACT 2 „dynamic patient allocation algorithm”, która nie została bliżej opisana w publikacji). W pozostałych badaniach (ADEPT, Mease 2000, Mease 2004 oraz IMPACT) nie podano żadnych informacji umożliwiających określenie ryzyka błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowo przeprowadzonej randomizacji.

Opis procesu poprawnego ukrycia kodu randomizacji nie został zidentyfikowany w żadnej publikacji, jednakże, ze względu na naturę metody IVRS (prawdopodobnie także algorytmu wykorzystanego w badaniu IMPACT 2) można założyć, że w badaniach, w których była ona stosowana ryzyko błędu wynikające z niepoprawnego ukrycia kodu randomizacji jest niskie. W pozostałych badaniach brak jakichkolwiek danych na ten temat, przez co ryzyko określono jako nieznanne.

4.3.1.2 Błąd wykonania (performance bias)

Wszystkie badania dołączone do analizy określone są jako „double-blind”, lecz tylko w niektórych przypadkach wprost opisano którą grupą była zaślepiona (w badaniu IMPACT personel medyczny i pacjenci, IMPACT-2 personel, PSUMMIT 1 personel

i pacjenci). W opisie badań RAPID-PsA, Genovese 2007, Mease 2000, Mease 2004, PSUMMIT 2 również można znaleźć informacje, że zarówno badacze jak i pacjenci nie mieli świadomości przynależności poszczególnych osób do grup otrzymujących badany lek lub placebo (podkreślenie identycznej formulacji, sposobu podania, podawania dwóch zastrzyków jednocześnie itp.). W związku z powyższym, we wszystkich wymienionych badaniach ryzyko błędu wynikające z braku lub niepoprawnego zaślepienia badaczy i badanych określono jako niskie. Podobną ocenę przyjęto w przypadku badania GO-REVEAL, określonego jako „double-blind”, w którym podano dodatkowo informację, że zaślepienie zostały osoby badane. W opisie badania ADEPT brak bliższych informacji opisujących zaślepienie, dlatego też ryzyko opisano jako nieznanne.

4.3.1.3 Błąd detekcji (detection bias)

W większości publikacji brak jakichkolwiek informacji w opisie badań na temat zaślepienia oceny wyników końcowych. Mimo to, ze względu na naturę analizowanych punktów końcowych, można założyć, że ryzyko wynikające z błędu detekcji jest takie samo jak w przypadku błędu wykonania. Dodatkowo, w badaniach ADEPT i GO-REVEAL pojawiają się zdania mówiące o niezależnych oceniających, nie mających dostępu do danych na temat pacjentów, dlatego też zdecydowano, że ryzyko wynikające z niez zaślepienia oceny efektów jest w tych badaniach (podobnie jak w pozostałych) niskie.

4.3.1.4 Błąd utraty (attrition bias)

Analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) przeprowadzono w większości badań (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano na grupie wszystkich randomizowanych pacjentów lub na grupie, która pottrzymała przynajmniej jedną dawkę). W przypadku badania IMPACT 2 stwierdzono, że analiza bezpieczeństwa przeprowadzona była w sposób „as-treated” (niektórzy pacjenci otrzymali infliksymab przez pomyłkę, grupę placebo w tej analizie zmniejszono, wprowadzono nową grupę na potrzeby tej analizy), dlatego też ryzyko związane z błędem utraty określono jako wysokie.

Wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego związane z dużą utratą pacjentów z obserwacji (niekompletne dane zaadresowane) odnotowano w przypadku badania Mease 2004, w którym aż 20% pacjentów przerwało badanie (znaczna większość, 32 z 40, w grupie placebo) oraz Genovese 2007 i PSUMMIT 2, w których również była znaczna dysproporcja pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy odeszli z poszczególnych grup. W pozostałych badaniach wycofano nie więcej niż 8 % pacjentów, przy czym zazwyczaj odnotowywano porównywalne przyczyny i ilości usunięć w grupach

interwencji i placebo (wyjątek stanowi badanie Mease 2000, lecz w tym wypadku liczba pacjentów którzy przerwali badanie była bardzo niewielka). Na potrzeby uzupełnienia tych braków przyjmowano zwykle, że utraceni z badania pacjenci nie odpowiadali na leczenie lub stosowano metodę LOCF (*Last Observation Carried Forward*), jednak ze względu na niewielki odsetek pacjentów opuszczających badanie zdecydowano się na określenie ryzyka wynikającego z niekompletnych danych zaadresowych na poziomie niskim.

4.3.1.5 Błąd raportowania (reporting bias)

We wszystkich badaniach ryzyko popełnienia błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem (relacja między zadeklarowanymi w projekcie badania punktami końcowymi a faktycznie zaraportowanymi) określono jako niskie.

4.3.1.6 Ocena ogólna

Niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen określono jedynie dla 3 badań: RAPID-PsA, GO-REVEAL oraz PSUMMIT 1, dla których przyjęto także niskie ogólne ryzyko błędu systematycznego. Ze względu na niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen w badaniach ADEPT, IMPACT oraz Mease 2000 przyjęto nieznaną poziom ogólnego ryzyka błędu systematycznego, co oznacza że w badaniach tych może występować potencjalny błąd poddający w wątpliwość wyniki. W przypadku badań Mease 2004, Genovese 2007, PSUMMIT 2 oraz badania IMPACT 2 przyjęto wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego, oznaczające potencjalny poważny błąd osłabiający pewność wyników.

4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie pracy: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Certolizumab vs placebo

Badanie RAPID-PsA porównujące certolizumab z placebo było wysokiej jakości – uzyskało 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad.

Adalimumab vs placebo

Badania dotyczące adalimumabu były umiarkowanej i wysokiej jakości zgodnie z kryteriami oceny Jadad. Badanie ADEPT uzyskało 3 punkty w skali Jadad, natomiast

badanie Genovese 2007 – 4 punkty w skali Jadad. Umiarkowana jakość badania ADEPT wynikała z braku opisu metody randomizacji oraz metody zaślepienia.

Etanercept vs placebo

Oba badania porównujące etanercept z placebo były wysokiej jakości – uzyskały po 4 punkty w skali Jadad.

Infliksymab vs placebo

Badania dotyczące infliksymabu były wysokiej jakości – badanie IMPACT uzyskało 4 punkty, natomiast badanie IMPACT 2 – 5 punktów w skali Jadad.

Golimumab vs placebo

Badanie GO-REVEAL było wysokiej jakości i uzyskało 4 punkty w skali Jadad.

Ustekinumab vs placebo

Badania porównujące ustekinumab z placebo były wysokiej jakości – uzyskały najwyższą ocenę w skali Jadad wynoszącą 5 punktów (PSUMMIT 1) oraz 4 punkty (PSUMMIT 2).

Podsumowując, przeważająca większość włączonych do przeglądu badań była wysokiej jakości – 6 badań zyskało 4 punkty w skali Jadad, a 2 badania – 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości – uzyskało 3 punkty na pięć. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

Tabela 3 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Certolizumab vs placebo						
RAPID-PsA	1	1	1	0	1	4
Adalimumab vs placebo						
ADEPT	1	0	1	0	1	3
Genovese 2007	1	1	1	0	1	4
Etanercept vs placebo						
Mease 2000	1	0	1	1	1	4
Mease 2004	1	0	1	1	1	4
Infliksymab vs placebo						
IMPACT	1	0	1	1	1	4
IMPACT 2	1	1	1	1	1	5
Golimumab vs placebo						
GO-REVEAL	1	1	1	0	1	4
Ustekinumab vs placebo						
PSUMMIT 1	1	1	1	1	1	5
PSUMMIT 2	1	1	1	0	1	4

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie:
 - placebo;
- porównanie pośrednie:
 - adalimumab;
 - etanercept;
 - infliksymab;
 - golimumab;
 - ustekinumab.

5.1 Certolizumab vs placebo

Do porównania certolizumabu z placebo włączono jedno randomizowane badanie kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – RAPID-PsA. Poszczególne punkty końcowe analizowane były w 3 grupach związanych z podawaną dawką leku:

- 200 mg podawane raz na 2 tygodnie,
- 400 mg podawane raz na 4 tygodnie,
- grupa łączona, w której analizowano połączone wyniki z obu wcześniej wymienionych grup.

5.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu pegol w odniesieniu do placebo pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wartości HAQ-DI.

5.1.1.1 Odpowiedź ACR20

Analiza wykazała, że we wszystkich grupach otrzymujących certolizumab (200 mg, 400 mg oraz w grupie połączonych dawek) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	80 (58,0)	136	33 (24,3)	2,39 (1,72; 3,32)	<0,0001	2,97 (2,2; 4,4)
	400 mg	135	70 (51,9)	136	33 (24,3)	2,14 (1,52; 3,00)	<0,0001	3,62 (2,6; 6,1)
	łączona	273	150 (54,9)	136	33 (24,3)	2,26 (1,65; 3,11)	<0,0001	3,26 (2,5; 4,7)

Również w subgrupach pacjentów ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh (pacjenci stosujący uprzednio 1 LMPCh oraz pacjenci stosujący uprzednio co najmniej 2 LMPCh) zaobserwowano istotnie statystycznie większą odpowiedź wg kryteriów ACR20 we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – analiza w subgrupach ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Dawka certolizumabu	Subgrupa	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
200 mg	1 LMPCh	61	42 (68,9)	74	22 (29,7)	2,32 (1,57; 3,42)	<0,0001	2,56 (1,8; 4,3)
	≥ 2 LMPCh	73	38 (52,1)	60	11 (18,3)	2,84 (1,59; 5,06)	0,0004	2,97 (2,0; 5,4)
400 mg	1 LMPCh	72	42	74	22 (29,7)	1,96 (1,31; 2,93)	0,0010	3,50 (2,3; 7,6)
	≥ 2 LMPCh	60	28	60	11 (18,3)	2,55 (1,40; 4,63)	0,0022	3,53 (2,3; 8,1)
łączona	1 LMPCh	133	84	74	22 (29,7)	2,12 (1,46; 3,09)	0,0001	2,99 (2,1; 5,0)
	≥ 2 LMPCh	133	66	60	11 (18,3)	2,71 (1,54; 4,74)	0,0005	3,20 (2,3; 5,5)

W 24. tygodniu badania RAPID-PsA zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 we wszystkich grupach

certolizumabu (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w porównaniu do grupy kontrolnej – patrz poniższa tabela.

Tabela 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	88 (63,8)	136	32 (23,5)	2,71 (1,95; 3,76)	<0,0001	2,49 (2,0; 3,4)
	400 mg	135	76 (56,3)	136	32 (23,5)	2,39 (1,71; 3,35)	<0,0001	3,05 (2,3; 4,6)
	łączona	273	164 (59,4)	136	32 (23,5)	2,55 (1,86; 3,51)	<0,0001	2,74 (2,2; 3,7)

5.1.1.2 Odpowiedź ACR50

Analiza wykazała, że we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	50 (36,2)	136	15 (11,0)	3,29 (1,94; 5,56)	<0,0001	3,97 (2,9; 6,4)
	400 mg	135	44 (32,6)	136	15 (11,0)	2,96 (1,73; 5,05)	0,0001	4,64 (3,2; 8,3)
	łączona	273	94 (34,4)	136	15 (11,0)	3,12 (1,88; 5,17)	<0,0001	4,27 (3,2; 6,4)

W 24. tygodniu badania również osiągnięto istotny statystycznie wynik na korzyść certolizumabu we wszystkich analizowanych grupach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) – patrz poniższa tabela.

Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	61	136	17	3,54 (2,18; 5,71)	<0,0001	3,15 (2,4; 4,0)

			(44,2)		(12,5)	5,73)		(2,4; 4,6)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	17 (12,5)	3,20 (1,96; 5,23)	<0,0001	3,64 (2,7; 5,7)
	łączona	273	115 (42,1)	136	17 (12,5)	3,37 (2,11; 5,37)	<0,0001	3,38 (2,7; 4,6)

5.1.1.3 Odpowiedź ACR70

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	34 (24,6)	136	4 (2,9)	8,38 (3,06; 22,97)	<0,0001	4,61 (3,4; 7,2)
	400 mg	135	17 (12,6)	136	4 (2,9)	4,28 (1,48; 12,39)	0,0073	10,36 (6,3; 29,6)
	łączona	273	51 (18,7)	136	4 (2,9)	6,35 (2,34; 17,21)	0,0003	6,35 (4,7; 9,7)

Również w 24. tygodniu uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) pod względem tego punktu końcowego – patrz poniższa tabela.

Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	39 (28,3)	136	6 (4,4)	6,41 (2,80; 14,64)	<0,0001	4,19 (3,1; 6,4)
	400 mg	135	32 (23,7)	136	6 (4,4)	5,37 (2,32; 12,43)	0,0001	5,18 (3,7; 8,8)
	łączona	273	71 (26,0)	136	6 (4,4)	5,89 (2,63; 13,22)	<0,0001	4,63 (3,6; 6,5)

5.1.1.4 Odpowiedź PsARC

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) niż w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	101 (73,2)	136	52 (38,2)	1,91 (1,51; 2,42)	<0,0001	2,86 (2,2; 4,2)
	400 mg	135	89 (65,9)	136	52 (38,2)	1,72 (1,35; 2,20)	<0,0001	3,61 (2,6; 6,1)
	łączona	273	190 (69,6)	136	52 (38,2)	1,82 (1,45; 2,29)	<0,0001	3,19 (2,4; 4,6)

Również w 24. tygodniu badania RAPID-PsA odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w odniesieniu do grupy placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	108 (78,3)	136	45 (33,1)	2,37 (1,83; 3,05)	<0,0001	2,21 (1,8; 2,9)
	400 mg	135	104 (77,0)	136	45 (33,1)	2,33 (1,80; 3,01)	<0,0001	2,28 (1,8; 3,0)
	łączona	273	212 (77,7)	136	45 (33,1)	2,35 (1,83; 3,01)	<0,0001	2,24 (1,9; 2,8)

5.1.1.5 Odpowiedź PASI50

Analiza wykazała, że we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	62 (68,9)	86	23 (26,7)	2,58 (1,77; 3,75)	<0,0001	2,37 (1,8; 3,5)
	400 mg	76	48 (63,2)	86	23 (26,7)	2,36 (1,60; 3,49)	<0,0001	2,75 (2,0; 4,5)
	łączona	166	110 (66,3)	86	23 (26,7)	2,48 (1,72; 3,57)	<0,0001	2,53 (1,9; 3,6)

Podobnie, istotny statystycznie wynik na korzyść certolizumabu odnotowano we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w 24. tygodniu obserwacji – patrz poniższa tabela.

Tabela 14. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	67 (74,4)	86	24 (27,9)	2,67 (1,86; 3,83)	<0,0001	2,15 (1,7; 3,0)
	400 mg	76	55 (72,4)	86	24 (27,9)	2,59 (1,80; 3,74)	<0,0001	2,25 (1,7; 3,3)
	łączona	166	122 (73,5)	86	24 (27,9)	2,63 (1,85; 3,74)	<0,0001	2,19 (1,7; 2,9)

5.1.1.6 Odpowiedź PASI75

Analiza wykazała, że we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 15. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	42 (46,7)	86	12 (14,0)	3,34 (1,89; 5,91)	<0,0001	3,06 (2,2; 5,0)
	400 mg	76	36 (47,4)	86	12 (14,0)	3,39 (1,91; 6,04)	<0,0001	2,99 (2,1; 5,0)
	łączona	166	78 (47,0)	86	12 (14,0)	3,37 (1,94; 5,83)	<0,0001	3,03 (2,3; 4,4)

Istotny statystycznie wynik na korzyść wszystkich analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) uzyskano również w 24. tygodniu obserwacji badania RAPID-PsA – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	56 (62,2)	86	13 (15,1)	4,12 (2,43; 6,97)	<0,0001	2,12 (1,7; 2,9)
	400 mg	76	46 (60,5)	86	13 (15,1)	4,00 (2,35; 6,82)	<0,0001	2,20 (1,7; 3,1)
	łączonej	166	102 (61,4)	86	13 (15,1)	4,06 (2,43; 6,80)	<0,0001	2,16 (1,8; 2,8)

5.1.1.7 Odpowiedź PASI90

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	20 (22,2)	86	4 (4,7)	4,78 (1,70; 13,41)	0,003	5,69 (3,7; 12,7)
	400 mg	76	15 (19,7)	86	4 (4,7)	4,24 (1,47; 12,23)	0,0075	6,63 (4,0; 19,6)
	łączonej	166	35 (21,1)	86	4 (4,7)	4,53 (1,67; 12,34)	0,0031	6,09 (4,2; 11,4)

W 24. tygodniu obserwacji również uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	42 (46,7)	86	5 (5,8)	8,03 (3,33; 19,33)	<0,0001	2,45 (1,9; 3,4)
	400 mg	76	27 (35,5)	86	5 (5,8)	6,11 (2,48; 15,07)	0,0001	3,37 (2,4; 5,6)
	łączona	166	69 (41,6)	86	5 (5,8)	7,15 (3,00; 17,06)	<0,0001	2,80 (2,2; 3,7)

5.1.1.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Terapia z zastosowaniem certolizumabu (we wszystkich analizowanych grupach 200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) skutkowała statystycznie istotną poprawą w funkcjonowaniu fizycznym mierzonym przy pomocy średniej zmiany HAQ-DI w 12. tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
RAPID-PsA	200 mg	138	-0,45 (0,56)	136	-0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)	<0,001
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	136	-0,16 (0,36)	-0,23 (-0,33; -0,13)	<0,001
	łączona	273	-0,42 (0,56)*	136	-0,16 (0,36)	-0,26 (-0,36; -0,16)	<0,001

* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56).

Również w 24 tygodniu obserwacji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupa łączona) w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
RAPID-PsA	200 mg	138	-0,52 (0,66)	136	-0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)	<0,001
	400 mg	135	-0,43 (0,54)	136	-0,17 (0,43)	-0,26 (-0,38; -0,14)	<0,001
	łączona	273	-0,48 (0,66)*	136	-0,17 (0,43)	-0,31 (-0,43; -0,19)	<0,001

* Wartość dla łączonej grupy została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,66).

Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17)

5.1.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-PsA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa powinna być traktowana ze szczególną ostrożnością. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Dodatkowo interpretacja wyników analizy bezpieczeństwa oparta na publikowanych danych jest zaburzona ze względu na fakt, że populacja pacjentów otrzymujących placebo, która w 16 tygodniu nie uzyskiwała odpowiedzi na leczenie migrowała do grupy otrzymującej aktywne leczenie certolizumabem. Powoduje to, że dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, dla którego raportowane są działania niepożądane, zaburzeniu (na niekorzyść certolizumabu) ulega balans czasu ekspozycji, który dla placebo jest krótszy niż wynika to z horyzontu obserwacji.

Interpretując wyniki oceny bezpieczeństwa należy również zwrócić uwagę na szerokie zakresy przedziałów ufności (95% CI), które wynikają z niskiej liczby rejestrowanych zdarzeń niepożądanych.

W zakresie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa certolizumabu i analizowanych komparatorów (kolejne rozdziały), należy podkreślić znaczną heterogeniczność zarówno metodyczną jak i w zakresie populacji badanej porównywanych badań. Szczegółowo ocenę heterogeniczności analizowanych danych przedstawiono w rozdziałach odpowiednich dla poszczególnych porównań.

A.1. Profil bezpieczeństwa CZP w ŁZS : RAPID – PsA

W badaniu RAPID-PsA, dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów, którzy losowo zostali przydzieleni do grupy eksperymentalnej i grupy kontrolnej i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku: CZP lub PBO.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa dotyczą następujących okresów, które zostały przedstawione poniżej:

- Tydzień 24 z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej, obejmujący 16 tydzień z podwójnie ślełą próbą, i placebo w grupie kontrolnej
- Tydzień 96, obie fazy badania łącznie tj. fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy badania z zaślepieniem dawki leku oraz otwartej fazy badania.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w następujących populacjach:

- U pacjentów otrzymujących CZP 200 mg Q2W od tygodnia 0
- U pacjentów otrzymujących CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0
- U wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę CZP

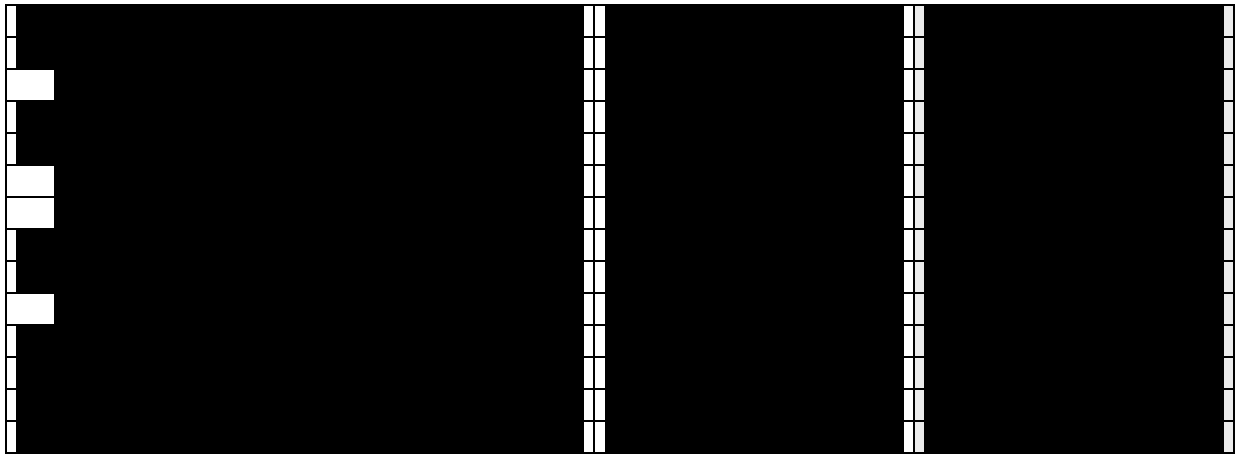
Są dostępne ograniczone informacje dla publikowanych badań porównawczych. Dane dotyczące bezpieczeństwa są przedstawione na podstawie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT, ang. intent to treat) w opublikowanych badaniach porównawczych, z wyjątkiem badania GOL1, które również obejmuje zdarzenia niepożądane u pacjentów którzy skorzystali opcji „early escape” Ze względu na brak informacji publicznych dotyczących bezpieczeństwa dla badań porównawczych, dokonano tylko porównania pacjentów naiwnych.

A.1.1 Faza badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej

Faza badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej obejmowała okres od tygodnia 0 do 24. tygodnia.

Ze względów etycznych wymaganych przez EMA i przez protokół RAPID-PSA, pacjenci z ramienia PBO, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej ($\geq 10\%$ spadek TJC i NRS) w tygodniu 14 i 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej CZP. W 16 tygodniu 59 pacjentów z grupy otrzymującej PBO zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (30 chorych) lub CZP 400 mg Q4W (29 pacjentów), aż do końca fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (tydzień 24). Dlatego grupa pacjentów otrzymujących PBO została zmniejszona do 59 pacjentów, począwszy od 18 tygodnia a grupa przyjmująca CZP została zwiększona o liczbę tych pacjentów.

Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 i pacjenci, którzy przenieśli się z grupy PBO w 16 tygodniu (z



54

55

56

57

Łącznie 332 pacjentów było narażonych na co najmniej jedną dawkę CZP podczas fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (od początku do 24. Tygodnia) Całkowita ekspozycja pacjenta na lek CZP wynosiła

do 24. tygodnia (tabela A 8).

5 8

Podsumowanie TEAE w badaniu Rapid-PSA do 24 tygodnia przedstawiono w tabeli A 9 i Tabeli A 8. Należy zauważyć, iż częstotliwość występowania TEAE, TEAE związanych z lekiem i poważnych TEAE była porównywalna w grupie CZP i PBO.

Dwa zgony (zatrzymanie akcji serca i nagłej śmierci) odnotowano w fazie badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (do 24 tygodnia); oboje pacjenci byli leczeni CZP lecz uznano, iż zgon nie jest powiązany z badanym lekiem.

Tabela 5-9: badanie RAPID-PsA ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24 tygodniowego badania z podwójnie ślepią próbą i placebo w grupie kontrolnej

	PBO N=136	CZP 200 Q2W N=138	CZP 400 Q4W N=135
TEAEs, N (%)	92 (67.6)	94 (68.1)	96 (71.1)
Łagodne, N (%)	74 (54.4)	78 (56.5)	77 (57.0)
Umiarkowane, N (%)	49 (36.0)	47 (34.1)	45 (33.3)
Ciężkie, N (%)	2 (1.5)	7 (5.1)	7 (5.2)
TEAE związane z lekiem, N (%)	37 (27.2)	39 (28.3)	41 (30.4)
Poważne TEAE, N (%)	6 (4.4)	8 (5.8)	13 (9.6)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia (%)	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (4.4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%)	0	1 (0.7)	1 (0.7)

CZP: Certolizumab pegol; **PBO:** Placebo; **Q2W:** Every 2 weeks; **Q4W:** Every 4 weeks; **TEAE:** Treatment-emergent adverse event

Tabela 5-10: badanie RAPID-PsA ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24 tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą (skorygowane o czas ekspozycji)

	PBO N=136	CZP 200 Q2W N=138	CZP 400 Q4W N=135
TEAEs, N (%)	92 (67.6)	94 (68.1)	96 (71.1)
Łagodne, N (%)	74 (54.4)	78 (56.5)	77 (57.0)
Umiarkowane, N (%)	49 (36.0)	47 (34.1)	45 (33.3)
Ciężkie, N (%)	2 (1.5)	7 (5.1)	7 (5.2)
TEAE związane z lekiem, N (%)	37 (27.2)	39 (28.3)	41 (30.4)
Poważne TEAE, N (%)	6 (4.4)	8 (5.8)	13 (9.6)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia (%)	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (4.4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%)	0	1 (0.7)	1 (0.7)

█ CZP: Certolizumab pegol; IR: Incidence rate; PBO: Placebo; PY: Patient year; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; TEAE: Treatment-emergent adverse event

█ Najczęściej zgłaszanymi TEAE we wszystkich grupach CZP do 24 tygodnia (zgodnie z klasyfikacją SOC) były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (█) a następnie nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych investigations (█ vs 10,3 % PBO), zaburzenia żołądkowo-jelitowe

█ vs 14,0% PBO) i zaburzenia ogólne i związane z podaniem (█ vs 8,1 % PBO) (tabela 11).

Tabela 5-11: RAPID-PsA podsumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP w 24 tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej

System Organ Class Preferred Term	PBO N=136	CZP 200 mg Q2W N=138	CZP 400 mg Q4W N=135	All CZP ^a N=332
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%)	19 (14.0)	26 (18.8)	18 (13.3)	45 (13.6)
Biegunka, N (%)	4 (2.9)	7 (5.1)	5 (3.7)	12 (3.6)
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%)	11 (8.1)	13 (9.4)	26 (19.3)	41 (12.3)
Infekcje i zakażenia, N (%)	52 (38.2)	60 (43.5)	54 (40.0)	119 (35.8)
Zapalenie nosogardła, N (%)	10 (7.4)	18 (13.0)	9 (6.7)	29 (8.7)

Zakażenie górnych dróg oddechowych N (%)	7 (5.1)	12 (8.7)	13 (9.6)	26 (7.8)
zapalenie gardła N (%)	3 (2.2)	6 (4.3)	4 (3.0)	10 (3.0)
Investigations, Badania diagnostyczne N (%)	14 (10.3)	20 (14.5)	24 (17.8)	47 (14.2)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, N (%)	2 (1.5)	4 (2.9)	7 (5.2)	12 (3.6)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej N (%)	1 (0.7)	4 (2.9)	6 (4.4)	10 (3.0)
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%)	4 (2.9)	5 (3.6)	6 (4.4)	12 (3.6)
Zaburzenia układu nerwowego, N (%)	10 (7.4)	10 (7.2)	12 (8.9)	23 (6.9)
Bóle głowy, N (%)	2 (1.5)	6 (4.3)	5 (3.7)	12 (3.6)

CZP: Certolizumab pegol; **IR:** Incidence rate; **PBO:** Placebo; **PY:** Patient year; **Q2W:** Every 2 weeks; **Q4W:** Every 4 weeks;

TEAE: Treatment-emergent adverse event

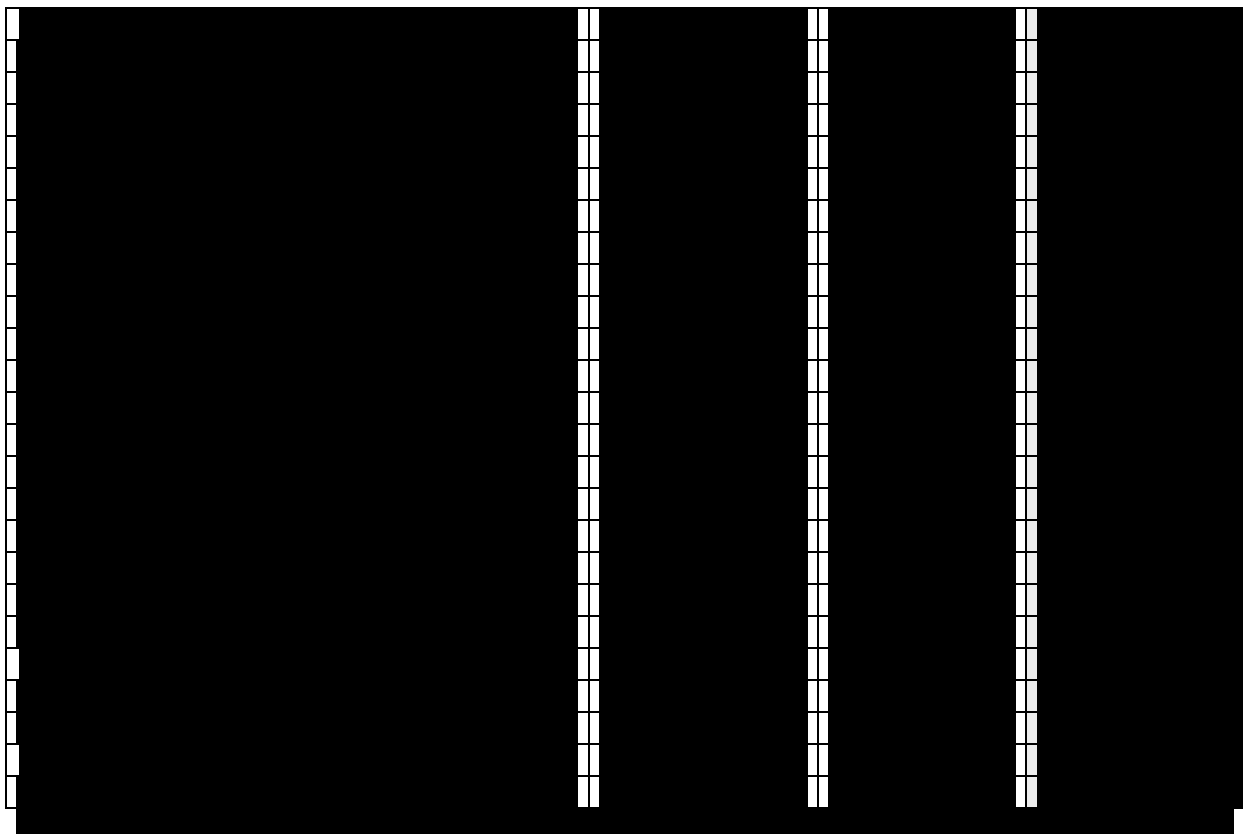
a All CZP group included CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W, and the escaped placebo subjects at week 16 with their CZP data

Please refer to Section **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** for further details of malignancies

A.1.2. Długoterminowe bezpieczeństwo - badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz badanie otwarte z zaślepieniem dawki leku od początku do 96. tygodnia

Podczas obu faz badania łącznie – faza badania z podwójnie ślepa próbą i placebo w grupie kontrolnej (24-48 tydzień) oraz fazy otwartego badania otwartego z zaślepieniem dawki leku (48 do 96 tydzień), częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 87,8% (Tabela 12 i Tabela 13). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 67 chorych (17,0%) i

IR odnotowano w sekcji A.1.1 , jako że jest to najbardziej odpowiedni wskaźnik w krótszych okresach leczenia. W dłuższej perspektywie, w przypadku gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u poszczególnych pacjentów więcej niż raz, stosowanie wskaźnika ER jest bardziej odpowiednie, ponieważ uwzględnia

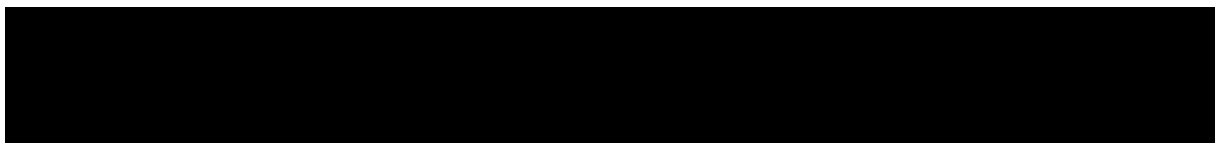


CZP: Certolizumab pegol; **ER:** Event rate; **PBO:** Placebo; **PY:** Patient year; **Q2W:** Every 2 weeks; **Q4W:** Every 4 weeks; **TEAE:** Treatment-emergent adverse event
a All CZP group included CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W, and the escaped placebo subjects at week 16 with their CZP data
Please refer to Section **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** for further details of malignancies

A.1.3. Zdarzenia niepożądane do 96 tygodnia

A.1.3.1. Infekcje

Wskaźnik infekcji u populacji pacjentów w badaniu RAPID-PSA jest zgodne z innymi terapiami przy zastosowaniu inhibitorów.



Grupa pacjentów otrzymująca CZP w 24 tygodniu została powiększona o liczbę pacjentów którzy w ramach opcji „early escape” zostali przeniesieni z ramienia placebo do ramienia CZP w 16 tygodniu. Podczas badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej do 24. tygodnia, całkowita częstotliwość występowania infekcji była porównywalna w grupie pacjentów leczonych CZP i PBO (■ 38,2 ■ PBO). W badaniu było 5 przypadków poważnych infekcji i zarażeń pasożytniczych (po 2 w każdej z grup otrzymujących CZP i 1 w grupie PBO). Podczas trwającej 24 tygodnie fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej nie zgłoszono

występowania [REDACTED] Po uwzględnieniu fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia),

[REDACTED]

i poważnych infekcji był 3,3 / 100 PY.

A 1.3.2. Nowotwory złośliwe

[REDACTED]

Jeden nowotwór odnotowano w badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej do 24. Tygodnia. [REDACTED] CZP 400 mg zgłosiła wystąpienie nieinwazyjnego raka szyjki macicy w stadium 0 – rak *in situ*.

[REDACTED]

Dwa dodatkowe przypadki raka piersi i jednym przypadku chłoniaka zaobserwowano pomiędzy 24 i 96 tygodniem

A 1.3.3. Zgony

[REDACTED] zmarło 2 pacjentów w fazie badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej. U jednego pacjenta otrzymującego CZP w dawce 400 mg co 4 tygodnie w fazie badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej nastąpił nagły zgon o nieznanym przyczynie. U jednego pacjenta w grupie otrzymującej CZP w dawce 200 mg co 2 tygodnie wystąpił zawał mięśnia sercowego.

[REDACTED]

! Związek pomiędzy zgonem a stosowaniem badanego leku został uznany za mało prawdopodobny.

W obu fazach badania łącznie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej i badaniu otwartym z zaślepieniem dawki zaobserwowano 4 zgony z powodu raka sutka, choroby serca, zakażenia [REDACTED] i chłoniaka.

A 1.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leku z badania

A 1.4. Podsumowanie

Najbardziej istotne jest porównanie bezpieczeństwa [REDACTED] gdzie liczba pacjentów oraz czas trwania ekspozycji na lek jak również

[REDACTED]

dlatego też zaraportowano wskaźnik IR dla zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia.

Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID-PSA w 24 tygodniu stanowiła [REDACTED] dla wszystkich grup CZP i [REDACTED] w grupie PBO i całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio. Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia były w większości łagodne [REDACTED] dla wszystkich grup CZP vs [REDACTED] lub umiarkowane [REDACTED] dla wszystkich grup CZP vs

[REDACTED]

Najczęstszymi zakaźnymi TEAE w 24. tygodniu było zapalenie nosa i gardła

[REDACTED]

dla wszystkich grup CZP [REDACTED] Najczęstsze niezakaźne TEAE w 24 tygodniu były: biegunka [REDACTED] we wszystkich grupach CZP vs [REDACTED] i bóle głowy [REDACTED] we wszystkich grupach CZP vs

[REDACTED]

Kilka poważnych TEAE odnotowano w 24 tygodniu ([REDACTED] we wszystkich grupach CZP vs [REDACTED] TEAE były infekcje [REDACTED] dla wszystkich grup CZP vs [REDACTED] w tym

[REDACTED]

Częstotliwość przerwania leczenia z powodu TEAE była niska w 24 tygodniu, a częstotliwość występowania TEAE w grupie przyjmującej CZP była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów otrzymującymi leczenie inhibitorami [REDACTED] Nie wystąpiły przypadki zakażeń oportunistycznych (w tym gruźlicy) w 24 tygodniu,

Dwa zgony wystąpiły do 24 tygodnia, (1 zawał serca 1 nagła śmierć). Śmierć uznano za niezwiązaną z badanym lekiem. 4 zgony (rak piersi , ████████ chłoniaka i zawał serca) wystąpiły w okresie badania z podwójnie ślełą próbą bądź badania otwartego. Zdarzenie niepożądane prowadzące do śmierci występujące w badaniu RAPID - PSA (Zaburzenia serca, infekcje i nowotwory) są zgodne z tego typu zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w badaniach dla RZS . Tego rodzaju zagrożenia są znane w terapiach z zastosowaniem inhibitorów TNF, a zatem nie stanowią nowego sygnału bezpieczeństwa

Przy dłuższym horyzoncie czasowym leczenia, gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u pacjenta więcej niż jeden raz, zgłoszono wskaźnik ER który uwzględnia pełen czas ekspozycji i wszystkie działania niepożądane.

Do tygodnia 96, częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 87,8% (ER: 329,8 / 100 PY) i poważne działania niepożądane wystąpiły u 67 chorych (17,0%; ER: 14,5 / 100 PY).

Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, przez okres 96 tygodni, był porównywalny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym przy krótszym horyzoncie leczenia i w innych wskazaniach. Nie zaobserwowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem CZP w innych wskazaniach przez okres 96 tygodni.

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania wymienionych niżej działań niepożądanych w horyzoncie 24-tygodniowej obserwacji:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Nie korygowana czasem ekspozycji, oparta na danych o odsetku (%) pacjentów z danym działaniem niepożądanym, analizy wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);

- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była istotnie statystycznie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

5.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego

5.2.1 Adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie adalimumabu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: ADEPT i Genovese 2007.

5.2.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę porównawczą skuteczności adalimumabu i placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- Odpowiedź PsARC,
- Odpowiedź PASI50,
- Odpowiedź PASI75,
- Odpowiedź PASI90,
- Zmiana wartości HAQ-DI.

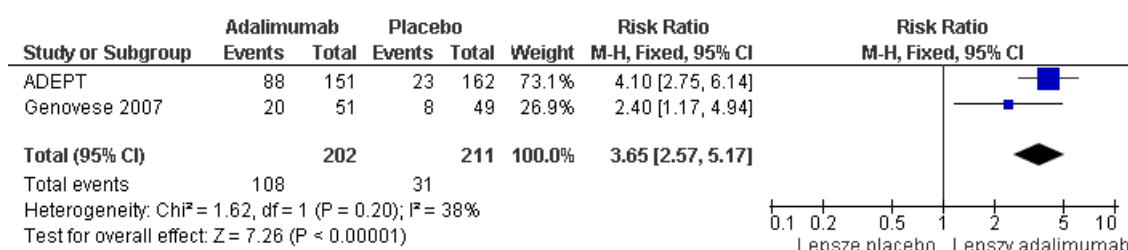
5.2.1.1.1 Odpowiedź ACR20

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	88 (58)	162	23 (14)	4,10 (2,75; 6,14)	<0,001	2,3 (1,4; 4,0)
Genovese 2007	51	20 (39)	49	8 (16)	2,40 (1,17; 4,94)	0,020	4,4 (1,2; 3,5)
Metaanaliza (fixed model)					3,65 (2,57; 5,17)	<0,001	2,6 (1,6; 4,3)

Rysunek 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	86 (57)	162	24 (15)	3,84 (2,59; 5,70)	<0,001	2,4 (1,4; 4,2)

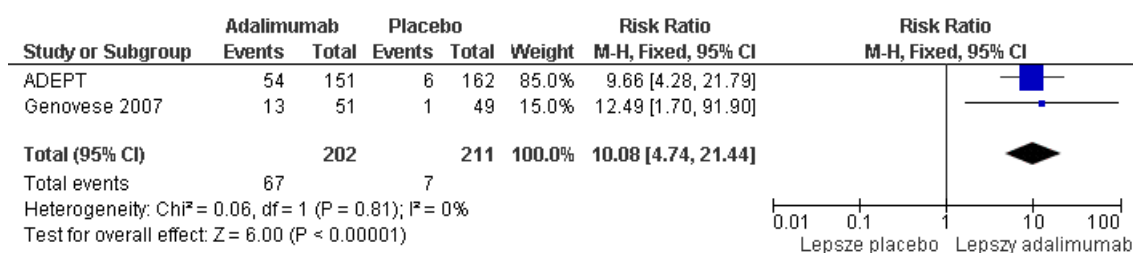
5.2.1.1.2 Odpowiedź ACR50

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	54 (36)	162	6 (4)	9,66 (4,28; 21,79)	<0,001	3,1 (1,3; 8,2)
Genovese 2007	51	13 (25,5)	49	1 (2,0)	12,49 (1,70; 91,90)	0,010	4,3 (0,5; 70,0)
Metaanaliza (fixed model)					10,08 (4,74; 21,44)	<0,001	3,3 (1,5; 8,1)

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	59 (39,1)	162	10 (6,2)	6,33 (3,36; 11,92)	<0,001	3,0 (1,5; 6,8)

5.2.1.1.3 Odpowiedź ACR70

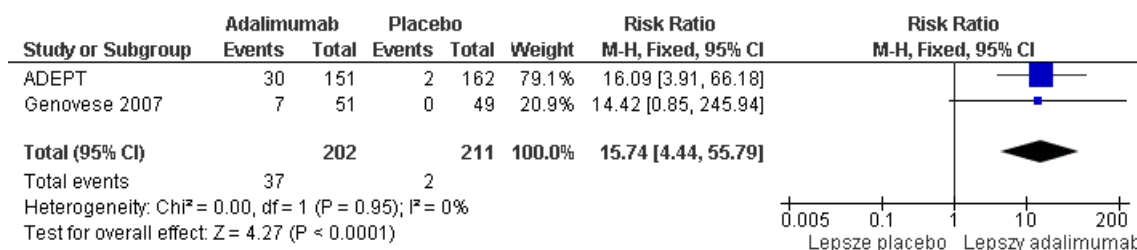
Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	30 (19,9)	162	2 (1,2)	16,09 (3,91; 66,18)	<0,001	5,4 (1,2; 27,8)
Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	0 (0)	14,42 (0,85; 245,94)	0,070	-

Metaanaliza (fixed model)	15,74 (4,44; 55,79)	<0,001	7,2 (1,9; 30,7)
---------------------------	---------------------	--------	-----------------

Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	35(23,2)	162	2(1,2)	18,77 (4,59; 76,72)	<0,001	4,6 (1,5; 22,6)

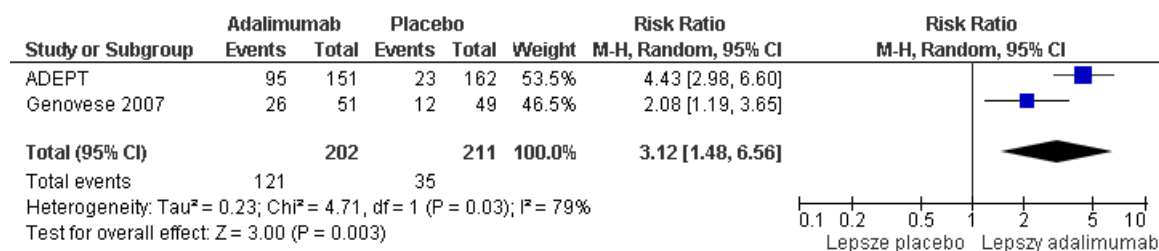
5.2.1.1.4 Odpowiedź PsARC

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	95 (62,9)	162	23 (14)	4,43 (2,98; 6,60)	< 0,001	2,1 (1,3; 3,6)
Genovese 2007	51	26 (51,0)	49	12 (24,5)	2,08 (1,19; 3,65)	0,010	3,8 (1,5; 21,5)
Metaanaliza (random model)					3,12 (1,48; 6,56)	0,003	2,8 (1,1; 12,6)

Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	91 (60,3)	162	37 (22,8)	2,64 (1,93; 3,60)	<0,001	2,7 (1,7; 4,7)

5.2.1.1.5 Odpowiedź PASI50

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	50 (72,5)	69	10 (14,5)	5,00 (2,77; 9,03)	<0,001	1,7 (0,9; 3,9)

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 30. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	52 (75,4)	69	8 (11,6)	6,50 (3,34; 12,64)	<0,001	1,6 (0,7; 3,7)

5.2.1.1.6 Odpowiedź PASI75

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	34 (49,3)	69	3 (4,3)	11,33 (3,65; 35,17)	<0,001	2,2 (0,7; 8,7)

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	41 (59)	69	1 (1)	41,00 (5,80; 289,75)	<0,001	1,7 (0,2; 14,4)

5.2.1.1.7 Odpowiedź PASI90

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	21 (30)	69	0 (0,0)	43,00 (2,66; 696,04)	0,008	3,3 (0,2; 83,1)

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	29 (42)	69	0 (0,0)	59,00 (3,68; 946,75)	0,004	2,4 (0,1; 51,5)

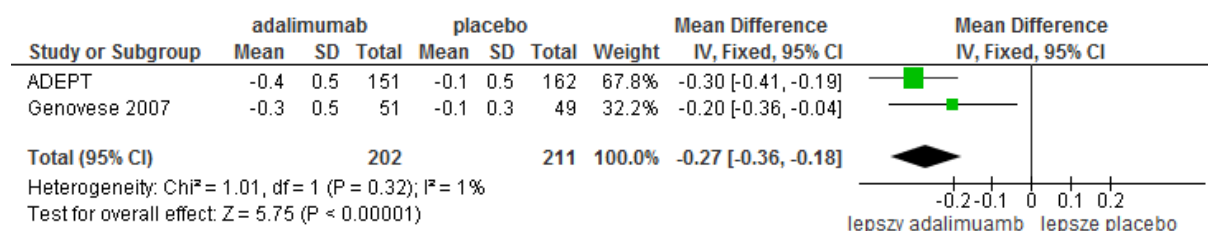
5.2.1.1.8 Zmiana wartości HAQ-DI

W grupie adalimumabu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zmiany wartości HAQ-DI względem grupy placebo w 12 tygodniu obserwacji – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ADEPT	151	-0,4 (0,5)	162	-0,1 (0,5)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
Genovese 2007	51	-0,3 (0,5)	49	-0,1 (0,3)	-0,20 (-0,36; -0,04)	0,016
Metaanaliza (fixed model)					-0,27 (-0,36; -0,18)	<0,00001

Rysunek 6. Odsetek pacjentów ze zmianą wartości HAQ-DI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – adalimumab 40 mg vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ADEPT	151	-0,4 (0,5)	162	-0,1 (0,4)	-0,30 (-0,40; -0,20)	<0,001

5.2.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia adalimumabu w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie adalimumabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie adalimumabu;

- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie adalimumabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia adalimumabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

5.2.2 Etanercept vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie etanerceptu z placebo, wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa badania kliniczne: Mease 2000 i Mease 2004.

5.2.2.1 Skuteczność

Poniżej zaprezentowano porównanie skuteczności etanerceptu i placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- zmiana wartości HAQ-DI.

5.2.2.1.1 Odpowiedź ACR20

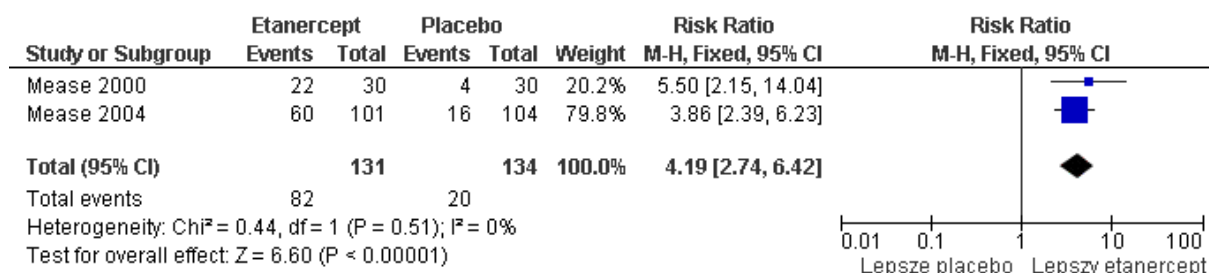
Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.

Badanie	Etanercept	Placebo	RR	Wartość p	NNT (95%CI)
---------	------------	---------	----	-----------	-------------

	N	n (%)	N	n (%)	(95% CI)		
Mease 2000	30	22 (73,3)	30	4 (13,3)	5,50 (2,15; 14,04)	<0,001	1,7 (0,6; 6,5)
Mease 2004	101	60 (59)	104	16 (15)	3,86 (2,39; 6,23)	<0,001	2,3 (1,2; 4,7)
Metaanaliza (fixed model)					4,19 (2,74; 6,42)	<0,001	2,1 (1,2; 3,9)

Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	58 (57)	104	21 (20)	2,84 (1,87; 4,32)	<0,001	2,7 (1,5; 5,7)

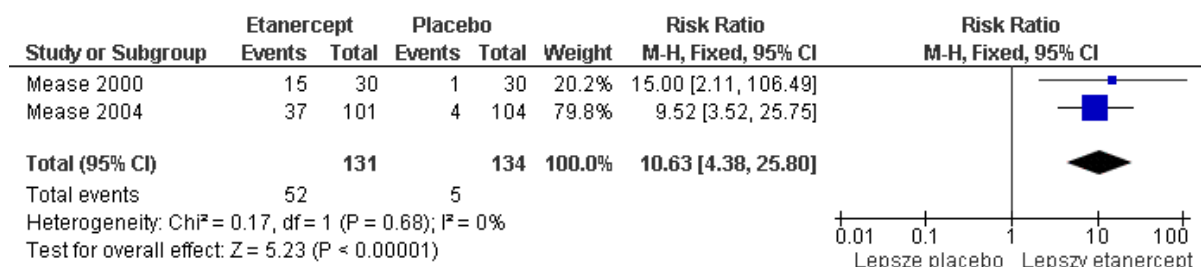
5.2.2.1.2 Odpowiedź ACR50

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	15 (50,0)	30	1 (3,3)	15,00 (2,11; 106,49)	0,007	2,1 (0,3; 27)
Mease 2004	101	37 (36,6)	104	4 (4,0)	9,52 (3,52; 25,75)	<0,001	3,1 (1,1; 3,1)
Metaanaliza (fixed model)					10,63 (4,38; 25,80)	<0,001	2,8 (1,1; 7,9)

Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	42 (42)	104	5 (5)	8,65 (3,57; 20,98)	<0,0001	2,72 (2,1; 3,8)

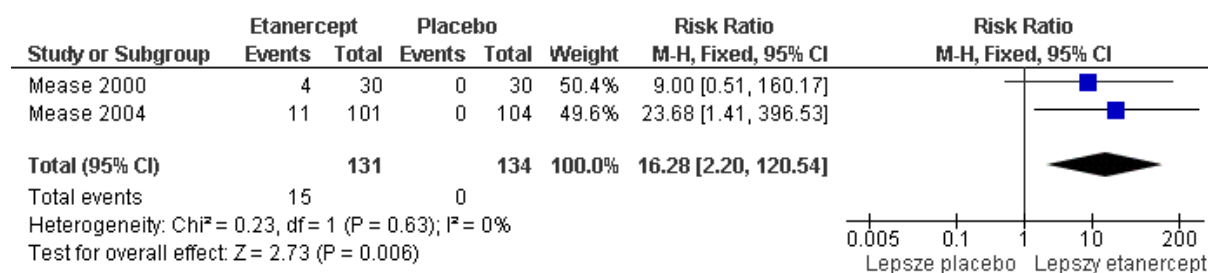
5.2.2.1.3 Odpowiedź ACR70

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	4 (13,3)	30	0 (0,0)	9,00 (0,51; 160,17)	0,130	-
Mease 2004	101	11 (10,9)	104	0 (0,0)	23,68 (1,41; 396,53)	0,030	9,2 (0,5; 507,3)
Metaanaliza (fixed model)					16,28 (2,20; 120,54)	0,006	17,5 (2,2; 223,3)

Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu wykazano porównywalną skuteczność etanerceptu i placebo pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Mease 2004	101	8 (8)	104	3 (3)	2,75 (0,75; 10,06)	0,1273

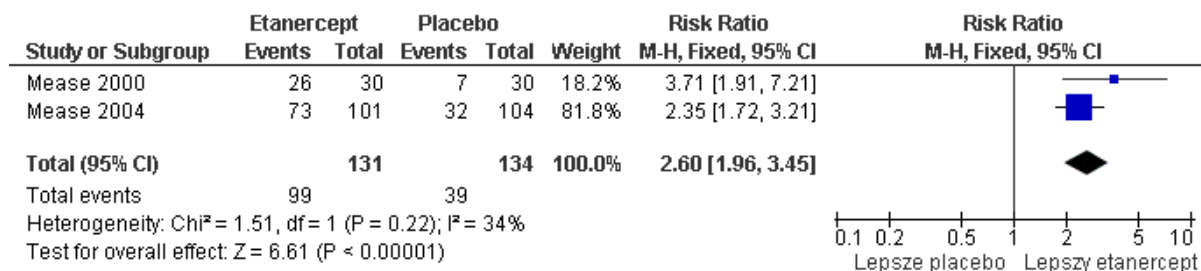
5.2.2.1.4 Odpowiedź PsARC

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu w grupie etanerceptu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	26 (86,7)	30	7 (23,3)	3,71 (1,91; 7,21)	0,001	1,6 (0,7; 4,7)
Mease 2004	101	73 (72,3)	104	32 (30,8)	2,35 (1,72; 3,21)	<0,001	2,4 (1,5; 4,5)
Metaanaliza (fixed model)					2,60 (1,96; 3,45)	<0,001	2,1 (1,4; 3,6)

Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	71(70,3)	104	24(23,1)	3,05 (2,10; 4,42)	<0,001	2,1 (1,3; 3,9)

5.2.2.1.5 Odpowiedź PASI50

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu obserwacji był porównywalny w obu analizowanych grupach – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Mease 2000	19	7 (36,8)	19	4 (21,1)	1,75 (0,61; 5,01)	0,300

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 46. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	66	31 (47,0)	62	11 (17,7)	2,65 (1,46; 4,80)	0,001	3,4 (1,5; 12,3)

5.2.2.1.6 Odpowiedź PASI75

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 47. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	19	5 (26,3)	19	0 (0)	11,00 (0,65; 186,02)	0,100	-

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 48. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	66	15 (22,7)	62	2 (3,2)	7,05 (1,68; 29,56)	0,008	5,1 (1,1; 45,6)

5.2.2.1.7 Zmiana wartości HAQ-DI

W grupie etanerceptu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zmiany wartości HAQ-DI zarówno w 12 tygodniu względem grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 49. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12 tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.

Badanie	Etanercept 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Mease 2004	101	-0,59 (1,7)	104	-0,07 (0,2)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,003

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI (średnia [SE]: 1,1 [0,1]) i procentowej zmiany. W badaniu Mease2000 wartości podane jako mediana.

Odsetek pacjentów z poprawą wartości HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.

Badanie	Etanercept 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Mease 2004	101	-0,60 (1,5)	104	-0,07 (0,2)	-0,53 (-0,82; -0,24)	<0,001

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI (średnia [SE]: 1,1 [0,1]) i procentowej zmiany.

5.2.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia etanerceptem w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie etanerceptu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie etanerceptu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie etanerceptu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia etanerceptem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

5.2.3 Infliksymab vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie infliksymabu i placebo. Porównanie objęło dwa badania zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych: badania IMPACT i IMPACT 2.

5.2.3.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności infliksymabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wartości HAQ-DI.

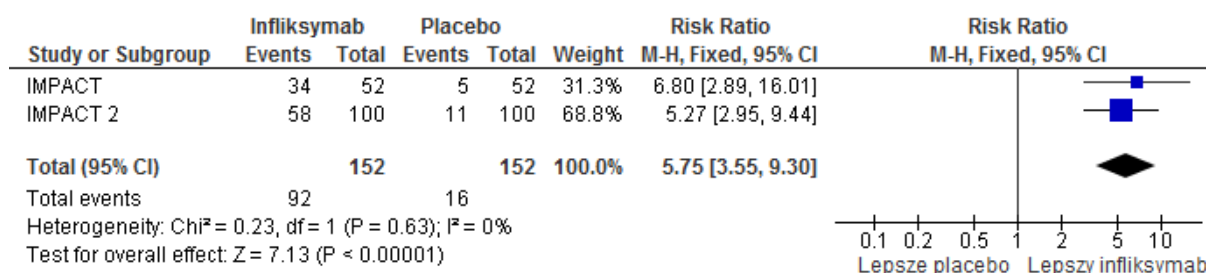
5.2.3.1.1 Odpowiedź ACR20

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	34 (65,4)	52	5 (9,6)	6,80 (2,89; 16,01)	<0,0001	1,79 (1,4; 2,5)
IMPACT 2	100	58 (58,0)	100	11 (11,0)	5,27 (2,95; 9,44)	<0,0001	2,13 (1,7; 2,8)
Metaanaliza (fixed model)					5,75 (3,55; 9,30)	<0,0001	2,00 (1,7; 2,4)

Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu również odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	54 (54,0)	100	16 (16,0)	3,38 (2,08; 5,48)	<0,0001	2,63 (2,0; 3,9)

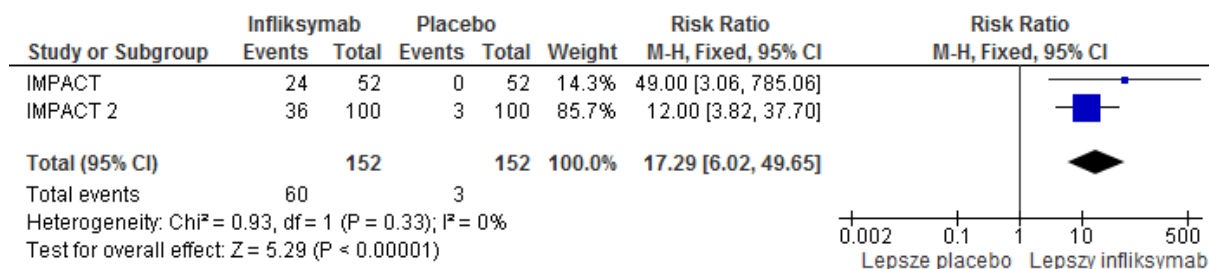
5.2.3.1.2 Odpowiedź ACR50

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	24 (46,2)	52	0 (0,0)	49,00 (3,06; 785,10)	0,0060	2,17 (1,7; 3,1)
IMPACT 2	100	36 (36,0)	100	3 (3,0)	12,00 (3,82; 37,70)	<0,0001	3,03 (2,3; 4,3)
Metaanaliza (fixed model)					17,29 (6,02; 49,66)	<0,0001	2,66 (2,2; 3,4)

Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu również odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	41 (41,0)	100	4 (4,0)	10,25 (3,81; 27,55)	<0,0001	2,70 (2,1; 3,8)

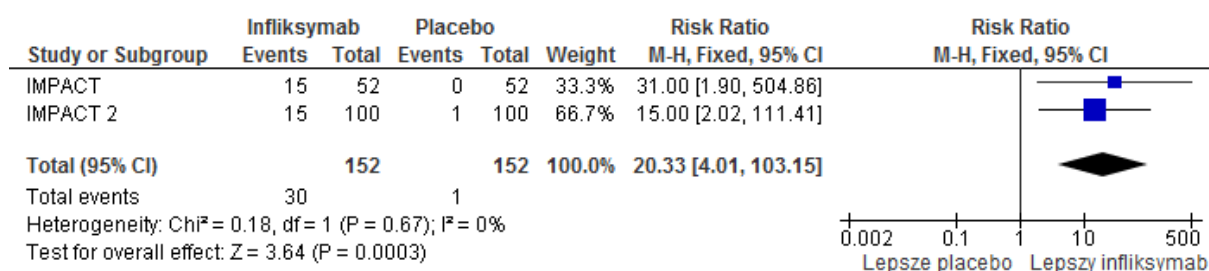
5.2.3.1.3 Odpowiedź ACR70

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	15 (28,8)	52	0 (0,0)	31,00 (1,90; 504,89)	0,016	3,47 (2,4; 6,0)
IMPACT 2	100	15 (15,0)	100	1 (1,0)	15,00 (2,02; 111,42)	0,008	7,14 (4,7; 14,8)
Metaanaliza (fixed model)					20,33 (4,01; 103,15)	0,0003	4,86 (2,8; 17,1)

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo - metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	27 (27,0)	100	2 (2,0)	13,50 (3,30; 55,26)	0,0003	4,00 (2,9; 6,3)

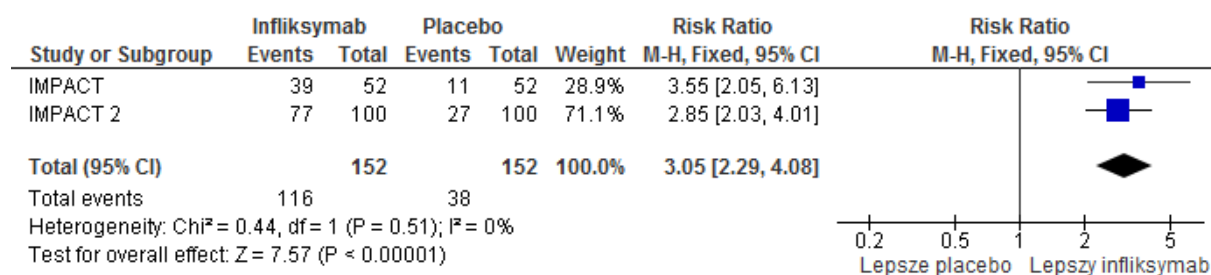
5.2.3.1.4 Odpowiedź PsARC

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 57. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	39 (75,0)	52	11 (21,2)	3,55 (2,05; 6,13)	<0,0001	1,86 (1,4; 2,7)
IMPACT 2	100	77 (77,0)	100	27 (27,0)	2,85 (2,03; 4,01)	<0,0001	2,00 (1,6; 2,6)
Metaanaliza (fixed model)					3,05 (2,29; 4,08)	<0,0001	1,95 (1,6; 2,4)

Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w grupie infliksymabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 58. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	70 (70,0)	100	32 (32,0)	2,85 (2,03; 4,01)	<0,0001	2,00 (1,6; 2,6)

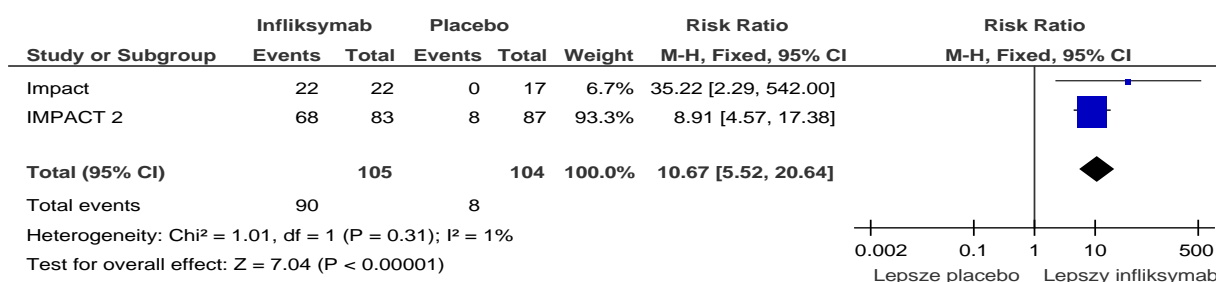
5.2.3.1.5 Odpowiedź PASI50

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 59. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	22 (100,0)	17	0 (0,0)	35,22 (2,29; 542,02)	0,011	1,00 (1,0; 1,0)
IMPACT 2	83	68 (81,9)	87	8 (9,2)	8,91 (4,57; 17,38)	<0,00001	1,37 (1,2; 1,6)
Metaanaliza (fixed model)					10,67 (5,52; 20,64)	<0,00001	-

Rysunek 15. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% był istotnie statystycznie wyższy w grupie infliksymabu w porównaniu z placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 60. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	62 (74,6)	87	7 (8,0)	9,28 (4,51; 19,10)	<0,00001	1,50 (1,3; 1,8)

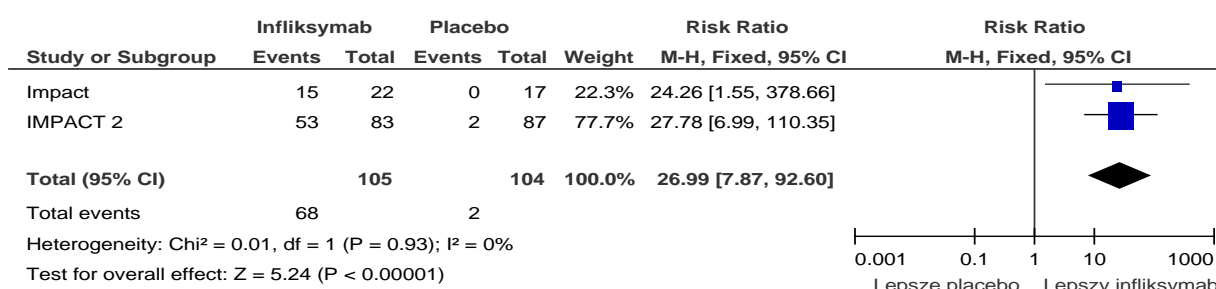
5.2.3.1.6 Odpowiedź PASI75

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 61. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	15 (68,2)	17	0 (0,0)	24,26 (1,55; 378,68)	0,0229	1,47 (1,1; 2,1)
IMPACT 2	83	53 (63,9)	87	2 (2,29)	27,78 (6,99; 110,35)	<0,00001	1,62 (1,4; 2,0)
Metaanaliza (fixed model)					26,99 (7,87; 92,60)	<0,00001	1,59 (1,4; 1,9)

Rysunek 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w odniesieniu do placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 62. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	50 (60,2)	87	1 (1,1)	52,41 (7,41; 370,78)	<0,00001	1,69 (1,4; 2,1)

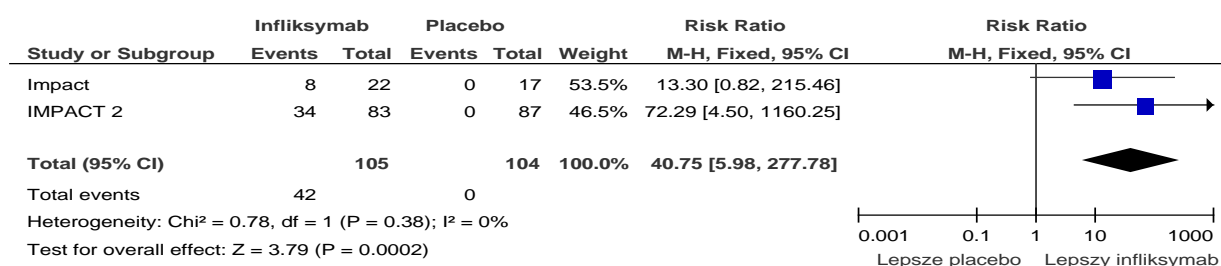
5.2.3.1.7 Odpowiedź PASI90

Metaanaliza dwóch włączonych do analizy badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 63. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	8 (36,4)	17	0 (0,0)	13,30 (0,82; 215,47)	0,068	-
IMPACT 2	83	34 (41,0)	87	0 (0,0)	72,29 (4,50; 1160,31)	0,0025	2,44 (1,9; 3,3)
Metaanaliza (fixed model)					40,75 (5,98; 277,78)	0,0002	2,49 (2,0; 3,3)

Rysunek 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w odniesieniu do przyjmujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 64. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	32 (38,5)	87	0 (0,0)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,0029	2,59 (2,0; 3,6)

5.2.3.1.8 Zmiana wartości HAQ-DI

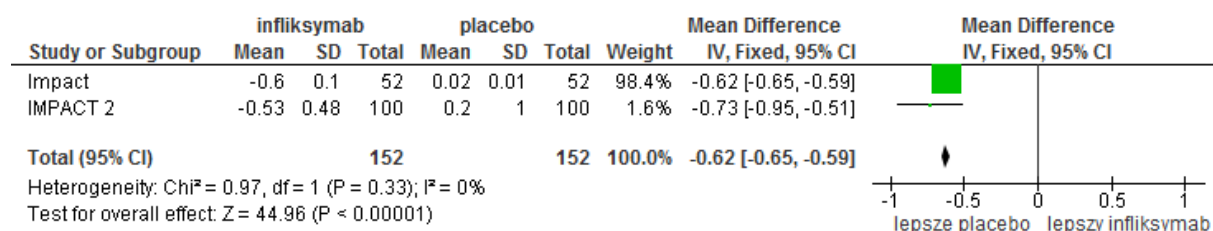
W grupie infliksymabu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zmiany wartości HAQ-DI w 12 tygodniu obserwacji – patrz tabela poniżej.

Tabela 65. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab 5 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
IMPACT*	52	-0,60 (0,10)	52	0,02 (0,01)	-0,62 (-0,65; -0,59)	<0,001
IMPACT 2*	100	-0,53 (0,48)	100	0,20 (1,00)	-0,73 (-0,95; -0,51)	<0,001
Metaanaliza (fixed model)					-0,62 (-0,65; -0,59)	<0,001

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej i procentowej zmiany (wartość procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).

Rysunek 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią HAQ-DI – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie wartości HAQ-DI w grupie infliksymabu w odniesieniu do pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 66. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – infliksymab 5 mg vs placebo.

Badanie	Infliksymab 5 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
IMPACT 2*	100	-0,51 (0,47)*	100	0,21 (1,1)*	-0,72 (-0,95; -0,49)	<0,001

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI i procentowej zmiany (wartość procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).

5.2.3.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia infliksymabem w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie infliksymabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie infliksymabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia infliksymabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

5.2.4 Golimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie golimumabu z placebo użyte na potrzeby porównania pośredniego. Do porównania zakwalifikowano w drodze przeszukiwania baz danych jedno randomizowane badanie kliniczne: GO-REVEAL. Analizowano wyłącznie dawkę golimumabu równą 50 mg, rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.

5.2.4.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności golimumabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wartości HAQ-DI.

5.2.4.1.1 Odpowiedź ACR20

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	74 (50,6)	113	10 (8,8)	5,73 (3,10; 10,57)	<0,001	2,4 (1,2; 5,4)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	76 (52,0)	113	14 (12,3)	4,20 (2,51; 7,03)	<0,001	2,5 (1,3; 5,3)

5.2.4.1.2 Odpowiedź ACR50

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 69. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	49 (33,6)	113	2 (1,5)	18,96 (4,71; 76,31)	<0,001	3,1 (0,8; 15,2)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 70. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	45 (30,8)	113	5 (4,4)	6,97 (2,86; 16,97)	<0,001	3,8 (1,4; 12,1)

5.2.4.1.3 Odpowiedź ACR70

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	16 (11,0)	113	2 (1,8)	6,19 (1,45; 26,38)	0,01	10,9 (2,2; 125,6)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 72. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	25 (17,1)	113	2 (1,8)	9,67 (2,34; 39,99)	0,002	6,5 (1,4; 42,2)

5.2.4.1.4 Odpowiedź PsARC

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 73. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	107 (73,3)	113	24 (21,2)	3,45 (2,39; 4,99)	<0,001	1,9 (1,2; 3,4)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	102(69,9)	113	33(29,2)	2,39 (1,76; 3,25)	<0,001	2,5 (1,5; 4,5)

5.2.4.1.5 Odpowiedź PASI50

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 75. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	106	63 (59,4)	73	7 (9,6)	6,20 (3,01; 12,76)	<0,001	2,0 (0,9; 5,2)

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 76. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	102	77 (75,5)	73	6 (8,2)	9,18 (4,23; 19,93)	<0,001	1,5 (0,6; 3,8)

5.2.4.1.6 Odpowiedź PASI75

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 77. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	109	44 (40,4)	79	2 (2,5)	15,94 (3,98; 63,83)	<0,001	2,6 (0,6; 13,3)

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	102	57 (55,9)	73	1 (1,4)	40,79 (5,78; 287,91)	<0,001	1,8 (0,3; 15,3)

5.2.4.1.7 Odpowiedź PASI90

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 79. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	106	22 (20,8)	73	0 (0)	31,12 (1,92; 505,03)	0,02	4,8 (0,3; 158,7)

Również w 24. tygodniu odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	102	33 (32,4)	73	0 (0,0)	48,14 (3,00; 773,11)	0,006	3,1 (0,2; 73,0)

5.2.4.1.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Zarówno w 12 jak i w 24. tygodniu obserwacji pacjenci leczeni golimumabem w dawce 50 mg uzyskali istotnie większą poprawę wyniku HAQ w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela poniżej.

Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupach przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.^{40,41}

Tabela 81. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	-0,31 (0,50)	113	-0,04 (0,44)	-0,27 (-0,39; -0,15)	<0,001

Tabela 82. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	-0,33 (0,55)	113	0,01 (0,49)	-0,34 (-0,47; -0,21)	<0,001

5.2.4.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia golimumabu w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Analiza pozostałych punktów oceny bezpieczeństwa wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie golimumabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie golimumabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia golimumabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

5.2.5 Ustekinumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie ustekinumabu z placebo pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Do porównania włączono dwa badania zidentyfikowane w toku przeszukiwania baz danych i spełniające kryteria włączenia do analizy – PSUMMIT 1 (dawka 45 mg i placebo) oraz PSUMMIT 2 (w przypadku badania PSUMMIT 2 do analizy skuteczności włączono jedynie pacjentów z grup 45 mg oraz placebo nieprzyjmujących wcześniej inhibitorów TNF- α , do analizy bezpieczeństwa wszystkich pacjentów z grup 45 mg i placebo).

5.2.5.1 Skuteczność

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę porównawczą skuteczności ustekinumabu i placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PASI75,
- zmiana wartości HAQ-DI.

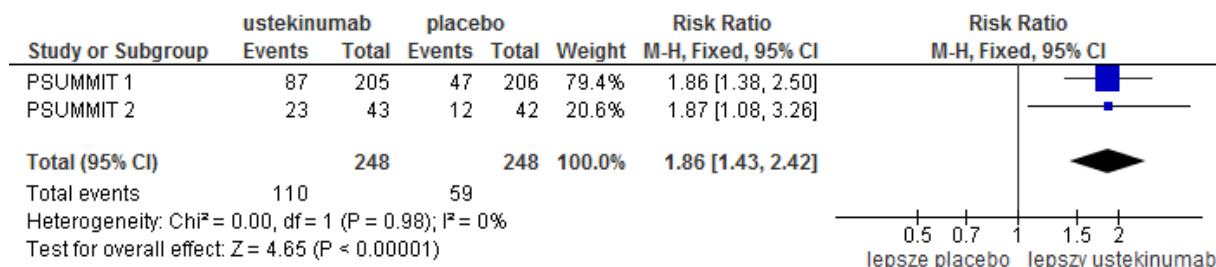
5.2.5.1.1 Odpowiedź ACR20

W 24. tygodniu obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w grupie ustekinumabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PSUMMIT 1	205	87 (42,4)	206	47 (22,8)	1,86 (1,38; 2,50)	<0,0001	5,10 (3,5; 9,3)
PSUMMIT 2	43	23 (53,5)	42	12 (28,6)	1,87 (1,08; 3,26)	0,0264	4,01 (2,2; 21,3)
Metaanaliza (fixed model)					1,86 (1,43; 2,42)	<0,00001	4,86 (3,5; 8,1)

Rysunek 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.



5.2.5.1.2 Odpowiedź ACR50

W 24. tygodniu obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie ustekinumabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 84. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PSUMMIT 1	205	51 (24,9)	206	18 (8,7)	2,85 (1,72; 4,70)	<0,0001	6,20 (4,3; 11,0)

5.2.5.1.3 Odpowiedź ACR70

W 24. tygodniu obserwacji odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w grupie ustekinumabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 85. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PSUMMIT 1	205	25 (12,2)	206	5 (2,4)	5,02 (1,96; 12,87)	0,0008	10,24 (6,8; 20,7)

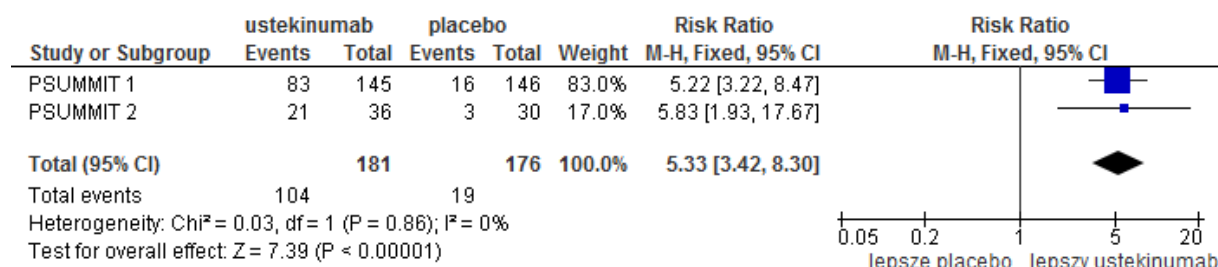
5.2.5.1.4 Odpowiedź PASI75

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie ustekinumabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 86. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
PSUMMIT 1	145	83 (57,2)	146	16 (11,0)	5,22 (3,22; 8,47)	<0,0001	2,16 (1,8; 2,7)
PSUMMIT 2	36	21 (58,3)	30	3 (10,0)	5,83 (1,93; 17,67)	0,0018	2,07 (1,5; 3,5)
Metaanaliza (fixed model)					5,33 (3,42; 8,30)	<0,0001	2,14 (1,8; 2,6)

Rysunek 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.



5.2.5.1.5 Zmiana wartości HAQ-DI

W grupach ustekinumabu odnotowano większą redukcję wyniku HAQ-DI w odniesieniu do grupy placebo. Ze względu na sposób przedstawienia wyniku (mediana i zakres) nie było możliwe obliczenie średniej różnicy ani określenie poziomu istotności statystycznej, w związku z czym wyniku dla ustekinumabu nie uwzględniono w porównaniu pośrednim.

Tabela 87. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – ustekinumab 45 mg vs placebo.

Badanie	Ustekinumab 45 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)		
PSUMMIT 1	205	-0,25 (-0,63; 0,00)	206	0,00 (-0,38; - 0,13)	-	-
PSUMMIT 2	43	-0,25 (0,50; 0,00)	42	0,00 (-0,25; 0,25)	-	-

5.2.5.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia ustekinumabu w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie ustekinumabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie ustekinumabu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie ustekinumabu;
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna w grupie ustekinumabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie ustekinumabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia ustekinumabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 15.

A.1. Porównanie profilu bezpieczeństwa

A.1.1. Podsumowanie

Tabela A-14 przedstawia profil bezpieczeństwa stosowania Cimzi. Profil bezpieczeństwa dla Cimzi jest porównywalny z pozostałymi inhibitorami TNF alfa.

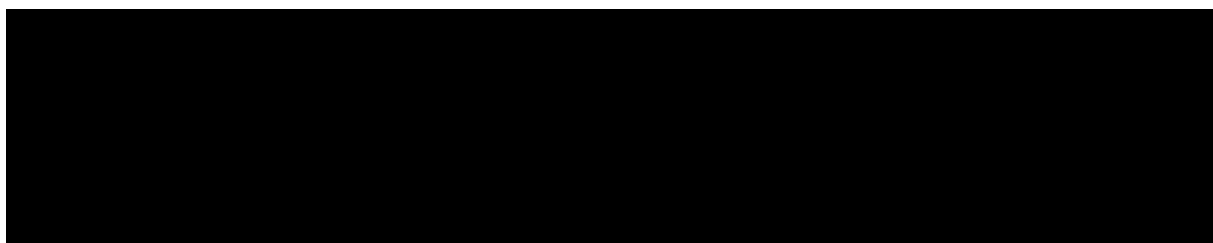
W badaniu GOL1, podano informacje dla golimumab 50 mg, 100 mg i łącznie dla obu dawek, porównując wszystkich pacjentów stosujących golimumab, również pacjentów którzy zostali włączeni w ramach opcji „early escape”. W Polsce tylko dawka 50 mg golimumabu jest dopuszczona do stosowania we wskazaniu ŁZS.

Do badania IFX2 włączono pacjentów wybranych losowo i również pacjentów którzy zostali przeniesieni z grupy PBO w 16 tygodniu.

Ze względu na brak dostępnych lub spójnych danych z badań porównawczych dotyczących bezpieczeństwa, przedstawiono w tej sekcji jedynie porównanie dotyczące naiwnych pacjentów. Takie porównanie może być ograniczone ze względu na odmienne definicje kluczowych terminów.

Porównanie pośrednie danych dotyczących bezpieczeństwa jest opisane w pkt B.2.2.

Termin "TEAE", został użyty w szczególności w badaniu RAPID-PSA. Nie jest możliwe ustalić czy wskaźnik zaraportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach porównawczych komparatorów odnosi się do „TEAE” czy tylko do AE w ramach danego okresu badania



Definicje poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) mogą się różnić w poszczególnych badaniach; UCB definiuje pojęcie SAE << odniesienie do Bykerk 2013 >> Jednakże żadne publikacje dotyczące komparatorów nie określają co stanowi poważne zdarzenia niepożądane.

Przy jednoczesnym uwzględnieniu różnych definicji kluczowych terminów bezpieczeństwa, wskaźnik: TEAE, SAE, wycofania z leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, AE związanych z leczeniem jest porównywalny do komparatorów.

Tabela 5-14: Przegląd bezpieczeństwa

badanie	tydzień	TEAE, n (%)	SAE, n (%)	Wycofanie ze względu na AE, n (%)	Ciężkie TEAE	TEAE związane z leczeniem	Zgon
RAPID-PsA*† (1)							
PBO (N=136)	24	92 (67.6)	6 (4.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	37 (27.2)	0
CZP 200mg Q2W (N=138)		94 (68.1)	8 (5.8)	4 (2.9)	7 (5.1)	39 (28.3)	1 (0.7)

CZP 400 mg Q4W (N=135)		96 (71.1)	13 (9.6)	6 (4.4)	7 (5.2)	41 (30.4)	1 (0.7)
All CZP ^a (N=332)							
ADA1 (2)							
PBO (N=162)	24	NR	7 (4.3)	1 (0.6)	NR	NR	NR
ADA (N=151)		NR	5 (3.3)	3 (2)	NR	NR	NR
ADA2 (3)							
PBO (N=49)	12	39 (79.6)	2 (4.1)	2 (4.1)	NR	NR	0
ADA (N=51)		27 (52.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	NR	NR	0
ETA1 (4)							
PBO (N=104)	24	NR	4 (3.8)	1 (1)	NR	NR	1 (1.0)
ETA (N=101)		NR	4 (4)	1 (1)	NR	NR	0
ETA2 (5)							
PBO (N=30)	12	NR	1 (3.3)	0	NR	NR	NR
ETA (N=30)		NR	0	0	NR	NR	NR
GOL1 (6)							
PBO (N = 113)	24	67 (59)	7 (6)	5 (4)	NR	NR	NR
GOL50 (N=146)		99 (68)	3 (2)	NR	NR	NR	NR
GOL100 (N=146)		95 (65)	4 (3)	NR	NR	NR	NR
All GOL ^b (N=343)		222 (65)	7 (2)	8 (3) ^c	NR	NR	NR
IFX1 (7)							
PBO (N=51)	16	33 (65)	1 (2)	NR	2 (4)	24 (47)	NR
IFX (N=52)		38 (73)	1 (2)	NR	3 (6)	29 (56)	NR
IFX2 (8)							
PBO (N=97)	24	65 (67)	6 (6)	1 (1)	NR	NR	0
Combined (N=150) ^d		100 (67)	11 (7)	6 (4)	NR	NR	0

Sources:

1

2 (Mease, Gladman, et al. 2005) p.3285 (Table 3);

3 (Genovese, et al. 2007) p.1048 (Table 3);

4 (Mease, Kivitz, et al. 2004) p.2269; p.2270 (Table 3);

5 (Mease, Goffe, et al. 2000) p.388 (Table 5);

6 (Kavanaugh, McInnes, et al. 2009) p.982; p.983 (Table 3);

7 (Antoni, et al. 2005) p. 1233 (Table 3);

8 (Antoni, et al. 2005) p. 1155 (Table 3)

ADA: Adalimumab; **AE:** Adverse event; **CZP:** Certolizumab pegol; **ETA:** Etanercept; **GOL:** Golimumab; **NR:** Not reported; **PBO:** Placebo; **SAE:** Serious adverse event; **TEAE:** Treatment-emergent adverse event; **URTI:** Upper respiratory tract infection

a All CZP group included CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W, and the escaped placebo subjects at week 16 with their CZP data

b All GOL group contains all pts exposed to GOL, coming from both the PBO escapers and GOL arms

c Withdrawal due to AE for the all GOL population

d The combined group included all patients randomised to infliximab and all patients randomised to placebo who entered early escape at week 16 or incorrectly received infliximab

*

Tabela 5-10

Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

A.1.2. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Tabela 15 zawiera podsumowanie porównawcze szczególnie ważnych TEAE w tym infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infekcje górnych dróg oddechowych. CZP wykazuje podobny profil bezpieczeństwa w porównaniu do komparatorów.

Nie zostało przeprowadzone pośrednie porównanie wyżej wymienionych TEAE jednak wskaźnik reakcji w miejscu wstrzyknięcia, poważnych infekcji lub zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie CZP nie był wyższy od innych TEAE. RAPID-PSA był jedynym badaniem w którym wskaźnik infekcji został odnotowany, z wyjątkiem ADA2; wskaźnik infekcji w badaniu Rapid-PSA był niższy we wszystkich grupach CZP w porównaniu z grupą PBO.

Tabela 5-15: TEAE

Badanie	Tydzień	AE n (%)	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia n (%)	Wszystkie infekcje AE, n (%)	Poważne Infekcje n (%)	zakażenia górnych dróg oddechowych, n(%)
RAPID-PSA*† (1)						
PBO (N=136)	24	92 (67.6)	3 (2.2)	52 (38.2)	1 (0.7)	(5.1)
CZP 200 mg Q2W (N=138)		94 (68.1)	7 (5.1)	60 (43.5)	2 (1.4)	
CZP 400 mg Q4W (N=135)		96 (71.1)	15 (11.1)	54 (40.0)	2 (1.5)	
All CZP ^a (N=332)						
ADA1 (2)						
PBO (N=162)	24	NR	5 (3.1)	NR	NR	24 (14.8)
ADA (N=151)		NR	10 (6.6)	NR	NR	19 (12.6)
ADA2 (3)						
PBO (N=49)	12	39 (79.6)	NR	16 (32.7)	1 (2.0)	4 (8.2)
ADA (N=51)		27 (52.9)	NR	9 (17.6)	0	7 (13.7)
ETA1 (4)						
PBO (N=104)	24	NR	9 (9)	NR	1 (1.0)	24 (23)
ETA (N=101)		NR	36 (36)	NR	0	21 (21)
ETA2 (5)						
PBO (N=30)	12	NR	1 (3)	NR	0	17 (57)
ETA (N=30)		NR	6 (20)	NR	0	17 (57)
GOL1 (6)						
PBO (N = 113)	24	67 (59)	3 (3)	NR	4 (4)	7 (6)
GOL50 (N=146)		99 (68)	4 (3)	NR	1 (0.7)	17 (12)
GOL100 (N=146)		95 (65)	6 (4)	NR	1 (0.7)	13 (9)
All GOL ^b (N=343)		222 (65)	10 (3)	NR	2 (0.6)	31 (9)
IFX1 (7)						
PBO (N=51)	16	33 (65)	5 (10) ^d	NR	NR	5 (9.8)
IFX (N=52)		38 (73)	4 (8) ^d	NR	NR	1 (1.9)
IFX2 (8)						
PBO (N=97)	24	65 (67)	6 (6) ^d	NR	NR	14 (14)
Combined (N=150) ^c		100 (67)	11 (7) ^d	NR	NR	15 (10)

Sources:

- 2 (Mease, Gladman, et al. 2005) p.3285 (Table 3);
- 3 (Genovese, et al. 2007) p.1048 (Table 3);
- 4 (Mease, Kivitz, et al. 2004) p.2269; p.2270 (Table 3);
- 5 (Mease, Goffe, et al. 2000) p.388 (Table 5);
- 6 (Kavanaugh, McInnes, et al. 2009) p.982; p.983 (Table 3);
- 7 (Antoni, et al. 2005) p. 1233 (Table 3);
- 8 (Antoni, et al. 2005) p. 1155 (Table 3)

ADA: Adalimumab; **AE:** Adverse event; **CZP:** Certolizumab pegol; **ETA:** Etanercept; **GOL:** Golimumab; **NR:** Not reported; **PBO:** Placebo; **SAE:** Serious adverse event; **TEAE:** Treatment-emergent adverse event; **URTI:** Upper respiratory tract infection

- a All CZP group included CZP 200mg Q2W, CZP 400mg Q4W, and the escaped placebo subjects at week 16 with their CZP data
- b All GOL group contains all pts exposed to GOL, coming from both the PBO escapers and GOL arms
- c The combined group included all patients randomised to infliximab and all patients randomised to placebo who entered early escape at week 16 or incorrectly received infliximab
- d Infusion-associated AEs reported

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla CZP w ŁZS są zgodne z profilami bezpieczeństwa dla adalimumabu, etanerceptu, golimumabui i infliksymabu.

Profil bezpieczeństwa jest zgodny z oczekiwanym, u pacjentów z chorobami zapalnymi stawów leczonych inhibitorami TNF.

5.3 Certolizumab vs adalimumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z adalimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące adalimumab z placebo: ADEPT, Genovese 2007.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.3.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na niekorzyść certolizumabu (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zaniżony):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem);
- Odmienna konstrukcja opcji early escape w badaniach RAPID-PsA i ADEPT (w badaniu Genovese 2007 nie było takiej możliwości) – w badaniu RAPID-PsA można spodziewać się potencjalnie zawyżonej odpowiedzi w grupie placebo ze względu na udział 43% pacjentów, którzy w 16 tygodniu przeszli do grup z certolizumabem; w badaniu ADEPT po 12 tygodniu pacjenci z obu grup, którzy nie wykazali zadowalającej odpowiedzi na leczenie otrzymywali dodatkowo MTX i kortykosteroidy, przy czym udział pacjentów przyjmujących MTX w obu grupach był zrównoważony (szczegółowe dane przedstawione są w aneksie 5). Różnice te mogą mieć wpływ na wynik porównania w 24 tygodniu;

- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy*), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniach RAPID-PsA i ADEPT niż w badaniu Genovese 2007. Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego;
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje niejasny:

- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby;
- Leczenie różnymi lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność poszczególnych grup pacjentów;
- We wszystkich trzech badaniach pierwszy pomiar punktów końcowych dokonywany był w 12. Tygodniu.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z adalimumabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść adalimumabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.3.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do adalimumabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,

* W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA, PSUMMIT1 i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90.

5.3.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 88. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	2,39 (1,72; 3,32)	3,42 (2,08; 5,63)	0,70 (0,38; 1,27)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,84 (2,59; 5,70)	0,71 (0,42; 1,18)
400 mg	12	2,14 (1,52; 3,00)	3,42 (2,08; 5,63)	0,63 (0,34; 1,14)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,84 (2,59; 5,70)	0,62 (0,37; 1,05)
łączona	12	2,26 (1,65; 3,11)	3,42 (2,08; 5,63)	0,66 (0,37; 1,19)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,84 (2,59; 5,70)	0,66 (0,40; 1,10)

5.3.2.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,

- ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz łączonej dawce) w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 89. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	3,29 (1,94; 5,56)	10,02 (4,71; 21,28)	0,33 (0,13; 0,82)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,33 (3,36; 11,92)	0,56 (0,25; 1,24)
400 mg	12	2,96 (1,73; 5,05)	10,02 (4,71; 21,28)	0,30 (0,12; 0,74)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,33 (3,36; 11,92)	0,51 (0,23; 1,13)
łączona	12	3,12 (1,88; 5,17)	10,02 (4,71; 21,28)	0,31 (0,13; 0,77)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,33 (3,36; 11,92)	0,53 (0,24; 1,17)

5.3.2.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 90. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab

200 mg	12	8,38 (3,06; 22,97)	15,75 (4,44; 55,82)	0,53 (0,11; 2,68)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	18,77 (4,59; 76,72)	0,34 (0,07; 1,75)
400 mg	12	4,28 (1,48; 12,39)	15,75 (4,44; 55,82)	0,27 (0,05; 1,42)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	18,77 (4,59; 76,72)	0,29 (0,06; 1,47)
łączonej	12	6,35 (2,34; 17,21)	15,75 (4,44; 55,82)	0,40 (0,08; 2,02)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	18,77 (4,59; 76,72)	0,31 (0,06; 1,59)

5.3.2.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 91. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	1,91 (1,51; 2,42)	3,12 (1,48; 6,56)	0,61 (0,28; 1,34)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,64 (1,93; 3,60)	0,90 (0,60; 1,34)
400 mg	12	1,72 (1,35; 2,20)	3,12 (1,48; 6,56)	0,55 (0,25; 1,21)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,88 (0,59; 1,32)
łączona	12	1,82 (1,45; 2,29)	3,12 (1,48; 6,56)	0,58 (0,27; 1,27)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,89 (0,60; 1,33)

5.3.2.5 Odpowiedź PASI50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:

- ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol w dawce 200 mg w w stosunku do leczenia adalimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu, oraz na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol w pozostałych analizowanych dawkach (400 mg i grupie łączonej). W 24 tygodniu obserwacji certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach okazał się być istotnie statystycznie mniej skuteczny od adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50%.

Tabela 92. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	2,58 (1,77; 3,75)	5,00 (2,77; 9,03)	0,52 (0,26; 1,04)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	6,50 (3,34; 12,64)	0,41 (0,19; 0,88)
400 mg	12	2,36 (1,60; 3,49)	5,00 (2,77; 9,03)	0,47 (0,23; 0,96)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,85)
łączona	12	2,48 (1,72; 3,57)	5,00 (2,77; 9,03)	0,5 (0,25; 0,99)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,86)

5.3.2.6 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu, oraz na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w porównaniu z adalimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 93. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
---------------------	---------	------------------------------------	---------------------------------

		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	3,34 (1,89; 5,91)	11,33 (3,65; 35,17)	0,29 (0,08; 1,05)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	41,00 (5,80; 289,75)	0,10 (0,01; 0,76)
400 mg	12	3,39 (1,91; 6,04)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,07)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,74)
łączona	12	3,37 (1,94; 5,83)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,05)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,75)

5.3.2.7 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 94. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	4,78 (1,70; 13,41)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,16)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	59,00 (3,68; 946,75)	0,14 (0,01; 2,50)
400 mg	12	4,24 (1,47; 12,23)	43,00 (2,66; 696,04)	0,10 (0,01; 1,94)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	59,00 (3,68; 946,75)	0,10 (0,01; 1,92)
łączona	12	4,53 (1,67; 12,34)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,03)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	59,00 (3,68; 946,75)	0,12 (0,01; 2,22)

5.3.2.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem średniej zmiany wartości HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 -12 tydzień,
 - ADEPT – 24 tydzień

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę funkcjonowania fizycznego mierzonego wartością HAQ-DI we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do placebo w zarówno w 12 jak i 24 tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 95. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,05 (-0,21; 0,11)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,04 (-0,09; 0,17)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,30 (-0,40; -0,20)	0,04 (-0,12; 0,20)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,01 (-0,12; 0,14)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,01 (-0,17; 0,15)

5.3.3 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do adalimumabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Analiza wykazała, że w porównaniu do adalimumabu:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);

- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do adalimumabu zestawiono w aneksie 16.

5.4 Certolizumab vs etanercept – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z etanerceptem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące etanercept z placebo: Mease 2000, Mease 2004.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.4.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **niekorzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **falszywie zaniżony**):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem);
- Możliwość skorzystania z opcji „early escape” w badaniu RAPID-PsA, w którym 43% pacjentów z grupy placebo przeszło w 16. tygodniu do grup otrzymujących certolizumab, przez co wyniki w w grupie placebo mogą być zawyżone (pacjenci analizowani byli w grupach do których pierwotnie byli przydzieleni);

- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy*), jednak większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniach dotyczących etanerceptu (Mease 2000 i Mease 2004). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego;
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje niejasny:

- Leczenie różnymi lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania (brak danych w badaniach dotyczących etanerceptu).

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność poszczególnych grup pacjentów;
- Porównywalny poziom natężenia choroby w poszczególnych grupach pacjentów;
- We wszystkich trzech badaniach pierwszy pomiar punktów końcowych dokonywany był w 12. tygodniu.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z etanerceptem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść etanerceptu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.4.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do etanerceptu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,

* W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA, PSUMMIT1 i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wartości HAQ-DI.

5.4.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu, oraz na porównywalną z etanerceptem skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 96. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	2,39 (1,72; 3,32)	4,15 (2,71; 6,36)	0,58 (0,34; 0,99)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	2,84 (1,87; 4,32)	0,95 (0,56; 1,62)
400 mg	12	2,14 (1,52; 3,00)	4,15 (2,71; 6,36)	0,52 (0,3; 0,89)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	2,84 (1,87; 4,32)	0,84 (0,49; 1,44)
łączona	12	2,26 (1,65; 3,11)	4,15 (2,71; 6,36)	0,54 (0,32; 0,93)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	2,84 (1,87; 4,32)	0,9 (0,53; 1,52)

5.4.2.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu obserwacji oraz porównywalną z etanerceptem skuteczność certolizumabu we wszystkich analizowanych dawkach w 24. tygodniu.

Tabela 97. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	3,29 (1,94; 5,56)	10,45 (4,31; 25,38)	0,31 (0,11; 0,88)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	8,65 (3,57; 20,98)	0,41 (0,15; 1,12)
400 mg	12	2,96 (1,73; 5,05)	10,45 (4,31; 25,38)	0,28 (0,10; 0,80)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	8,65 (3,57; 20,98)	0,37 (0,13; 1,02)
łączona	12	3,12 (1,88; 5,17)	10,45 (4,31; 25,38)	0,3 (0,11; 0,83)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	8,65 (3,57; 20,98)	0,39 (0,14; 1,06)

5.4.2.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) i etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. i 24. tygodniu badania.

Tabela 98. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	8,38 (3,06; 22,97)	14,75 (1,97; 110,51)	0,57 (0,06; 5,40)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	2,75 (0,75; 10,06)	2,33 (0,50; 10,86)
400 mg	12	4,28 (1,48; 12,39)	14,75 (1,97; 110,51)	0,29 (0,03; 2,83)

	24	5,37 (2,32; 12,43)	2,75 (0,75; 10,06)	1,95 (0,42; 9,16)
łączona	12	6,35 (2,34; 17,21)	14,75 (1,97; 110,51)	0,43 (0,05; 4,07)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	2,75 (0,75; 10,06)	2,14 (0,46; 9,88)

5.4.2.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 99. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	1,91 (1,51; 2,42)	2,68 (1,78; 4,04)	0,71 (0,44; 1,14)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	3,05 (2,10; 4,42)	0,78 (0,49; 1,22)
400 mg	12	1,72 (1,35; 2,20)	2,68 (1,78; 4,04)	0,64 (0,40; 1,03)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,76 (0,49; 1,20)
łączona	12	1,82 (1,45; 2,29)	2,68 (1,78; 4,04)	0,68 (0,42; 1,09)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,77 (0,49; 1,21)

5.4.2.5 Odpowiedź PASI50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000 – 12. tydzień,

- Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w zakresie indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 100. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	2,58 (1,77; 3,75)	1,75 (0,61; 5,01)	1,47 (0,48; 4,51)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	2,65 (1,46; 4,80)	1,01 (0,50; 2,02)
400 mg	12	2,36 (1,60; 3,49)	1,75 (0,61; 5,01)	1,35 (0,44; 4,14)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,98 (0,49; 1,97)
łączona	12	2,48 (1,72; 3,57)	1,75 (0,61; 5,01)	1,42 (0,46; 4,32)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,99 (0,50; 1,98)

5.4.2.6 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu w 12. i 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 101. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	3,34 (1,89; 5,91)	11,00 (0,65; 186,02)	0,30 (0,02; 5,44)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,69)

400 mg	12	3,39 (1,91; 6,04)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,52)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	7,05 (1,68; 29,56)	0,57 (0,12; 2,62)
łączona	12	3,37 (1,94; 5,83)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,46)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,64)

5.4.2.7 Zmiana wartości HAQ-DI

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem średniej zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę funkcjonowania fizycznego mierzonego wartością HAQ-DI we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) oraz etanerceptu w stosunku do placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 102. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,23 (-0,13; 0,59)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,18 (-0,14; 0,50)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,29 (-0,06; 0,64)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,27 (-0,04; 0,58)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,26 (-0,09; 0,61)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,22 (-0,09; 0,53)

5.4.3 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do etanerceptu analizowano pod względem częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była istotnie statystycznie wyższa dla certolizumabu w dawce 400 mg oraz 200 mg+400 mg oraz porównywalna dla dawki 200 mg.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do etanerceptu zestawiono w aneksie 16.

5.5 Certolizumab vs infliksymab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z infliksymabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące infliksymab z placebo: IMPACT, IMPACT 2.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.5.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **niekorzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **falszywie zaniżony**):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem*);
- Dłuższy czas ekspozycji na działanie komparatorów związany z różnym momentem pierwszej oceny punktów końcowych – w badaniu RAPID-PsA w 12 tygodniu, w badaniu IMPACT w 16 tygodniu, w badaniu IMPACT 2 w 14 tygodniu;

* Brak danych dotyczących wcześniejszego przyjmowania inhibitorów TNF- α w badaniu IMPACT

- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy*), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniach dotyczących infliksimabu (IMPACT i IMPACT2). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego;
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje **niejasny**:

- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby;
- Istotna statystycznie różnica w rozkładzie płci (test Fishera);
- Odmienna konstrukcja opcji early escape w poszczególnych badaniach (choć we wszystkich w 16 tygodniu) – w badaniach RAPID-PsA i IMPACT taka możliwość była tylko w grupie kontrolnej, w badaniu IMPACT 2 w obu grupach. Różny był także odsetek pacjentów którzy skorzystali z tej opcji (wahał się on od 43% w badaniu RAPID-PsA do 100% w badaniu IMPACT). Różnice te mogą mieć wpływ na wynik porównania danych z 24 tygodnia badania;
- Brak danych dotyczących wcześniejszego przyjmowania leków w badaniach IMPACT i IMPACT2.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład wieku wskazuje na porównywalność obu grup pacjentów.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony), można więc przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z infliksimabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść infliksimabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty. Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

* W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA, PSUMMIT1 i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

5.5.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do infliksymabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90.

5.5.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. - 14. - 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. - 14. - 16. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w stosunku do infliksymabu w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 103. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	2,39 (1,72; 3,32)	5,71 (3,53; 9,25)	0,42 (0,23; 0,75)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,38 (2,08; 5,48)	0,80 (0,45; 1,44)
400 mg	12 - 16	2,14 (1,52; 3,00)	5,71 (3,53; 9,25)	0,37 (0,21; 0,68)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,38 (2,08; 5,48)	0,71 (0,39; 1,28)
łączona	12 - 16	2,26 (1,65; 3,11)	5,71 (3,53; 9,25)	0,40 (0,22; 0,70)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,38 (2,08; 5,48)	0,75 (0,42; 1,35)

5.5.2.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol w dawkach 400 mg oraz w grupie łączonej w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. – 14. – 16. tygodniu oraz w 24 tygodniu obserwacji. W przypadku dawki 200 mg istotnie statystycznie mniejszą skuteczność w odniesieniu do infliksymabu odnotowano w 12 – 16 tygodniu obserwacji, natomiast w 24 tygodniu skuteczność obu leków była porównywalna.

Tabela 104. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	3,29 (1,94; 5,56)	14,73 (5,11; 42,43)	0,22 (0,07; 0,73)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	10,25 (3,81; 27,55)	0,35 (0,11; 1,04)
400 mg	12 - 16	2,96 (1,73; 5,05)	14,73 (5,11; 42,43)	0,20 (0,06; 0,66)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	10,25 (3,81; 27,55)	0,31 (0,1; 0,94)
łączona	12 - 16	3,12 (1,88; 5,17)	14,73 (5,11; 42,43)	0,21 (0,07; 0,68)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	10,25 (3,81; 27,55)	0,33 (0,11; 0,98)

5.5.2.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach w w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 105. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	8,38 (3,06; 22,97)	19,21 (3,77; 97,87)	0,44 (0,06; 2,96)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	13,50 (3,30; 55,26)	0,47 (0,09; 2,43)
400 mg	12 - 16	4,28 (1,48; 12,39)	19,21 (3,77; 97,87)	0,22 (0,03; 1,56)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	13,50 (3,30; 55,26)	0,40 (0,08; 2,05)
łączona	12 - 16	6,35 (2,34; 17,21)	19,21 (3,77; 97,87)	0,33 (0,05; 2,23)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	13,50 (3,30; 55,26)	0,44 (0,09; 2,21)

5.5.2.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu, oraz na

porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w stosunku do infliksymabu w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 106. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	1,91 (1,51; 2,42)	3,03 (2,27; 4,04)	0,63 (0,43; 0,91)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,85 (2,03; 4,01)	0,83 (0,54; 1,27)
400 mg	12 - 16	1,72 (1,35; 2,20)	3,03 (2,27; 4,04)	0,57 (0,39; 0,83)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,53; 1,25)
łączona	12 - 16	1,82 (1,45; 2,29)	3,03 (2,27; 4,04)	0,60 (0,42; 0,87)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,54; 1,26)

5.5.2.5 Odpowiedź PASI50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 107. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	2,58 (1,77; 3,75)	9,70 (4,90; 19,23)	0,27 (0,12; 0,58)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,28 (4,51; 19,10)	0,29 (0,13; 0,64)
400 mg	12 - 16	2,36 (1,60; 3,49)	9,70 (4,90; 19,23)	0,24 (0,11; 0,53)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,12; 0,63)
łączona	12 - 16	2,48 (1,72; 3,57)	9,70 (4,90; 19,23)	0,26 (0,12; 0,55)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,13; 0,63)

5.5.2.6 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 108. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	3,34 (1,89; 5,91)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,60)
400 mg	12 - 16	3,39 (1,91; 6,04)	27,03 (7,88; 92,74)	0,13 (0,03; 0,49)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,58)
łączona	12 - 16	3,37 (1,94; 5,83)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,59)

5.5.2.7 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 109. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	4,78 (1,70; 13,41)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,42)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,12 (0,01; 2,17)
400 mg	12 - 16	4,24 (1,47; 12,23)	31,10 (4,35; 222,07)	0,14 (0,01; 1,27)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,09 (0,00; 1,66)
łączona	12 - 16	4,53 (1,67; 12,34)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,32)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,1 (0,01; 1,93)

5.5.2.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem zmiany średniej wartości HAQ-DI w 24. tygodniu badania włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT 2.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę funkcjonowania fizycznego we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu pegol

(200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w odniesieniu do grupy infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 110. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12	0,29 (-0,40; -0,18)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,37 (0,11; 0,63)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,39 (0,29; 0,49)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,46 (0,20; 0,72)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,36 (0,26; 0,46)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,41 (0,15; 0,67)

5.5.3 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do infliksymabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do infliksymabu:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);

- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do infliksymabu zestawiono w aneksie 16.

5.6 Certolizumab vs golimumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z golimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 1 badanie porównujące golimumab z placebo: GO-REVEAL.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.6.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **niekorzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **falszywie zaniżony**):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem);
- Dłuższy czas ekspozycji na działanie komparatora związany z różnym momentem pierwszej oceny punktów końcowych – w badaniu RAPID-PsA w 12 tygodniu, w badaniu GO-REVEAL w 14 tygodniu;
- Całkowicie odmienna konstrukcja opcji early escape (skrzyżowanie w obu badaniach następowało w 16 tygodniu) – w obu badaniach podobny odsetek pacjentów przeszedł z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia, lecz w badaniu GO-REVEAL dodatkowo 28% pacjentów z grupy golimumabu 50 mg otrzymywało golimumab 100 mg, co potencjalnie może zawyżać odpowiedzi w 24 tygodniu w tej grupie, a tym samym oddziaływać na wynik porównania;

- We obu badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy*), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniu dotyczącym golimumabu (GO-REVEAL). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego;
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje niejasny:

- Rozbieżności demograficzne między grupami, przede wszystkim w proporcji kobiet i mężczyzn w poszczególnych badaniach (różnica istotna statystycznie – test Fishera);
- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby oraz średnim czasie jej trwania;
- Brak informacji na temat leczenia lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania w badaniu GO-REVEAL.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z golimumabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść golimumabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.6.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do golimumabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,

* W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA, PSUMMIT1 i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90.

5.6.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. – 14. tygodniu, oraz porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 111. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	2,39 (1,72; 3,32)	5,73 (3,10; 10,57)	0,42 (0,21; 0,84)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	4,20 (2,51; 7,03)	0,65 (0,35; 1,19)
400 mg	12 - 14	2,14 (1,52; 3,00)	5,73 (3,10; 10,57)	0,37 (0,19; 0,75)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	4,20 (2,51; 7,03)	0,57 (0,31; 1,05)
łączona	12 - 14	2,26 (1,65; 3,11)	5,73 (3,10; 10,57)	0,39 (0,2; 0,79)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	4,20 (2,51; 7,03)	0,61 (0,33; 1,11)

5.6.2.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:

○ GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. – 14. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 112. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	3,29 (1,94; 5,56)	18,96 (4,71; 76,31)	0,17 (0,04; 0,77)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,97 (2,86; 16,97)	0,51 (0,18; 1,40)
400 mg	12 - 14	2,96 (1,73; 5,05)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,69)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,97 (2,86; 16,97)	0,46 (0,17; 1,27)
łączona	12 - 14	3,12 (1,88; 5,17)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,72)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,97 (2,86; 16,97)	0,48 (0,18; 1,32)

5.6.2.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. – 14 jak i 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 113. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	8,38 (3,06; 22,97)	6,19 (1,45; 26,38)	1,35 (0,23; 7,92)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	9,67 (2,34; 39,99)	0,66 (0,13; 3,43)
400 mg	12 - 14	4,28 (1,48; 12,39)	6,19 (1,45; 26,38)	0,69 (0,11; 4,17)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	9,67 (2,34; 39,99)	0,56 (0,11; 2,89)
łączona	12 - 14	6,35 (2,34; 17,21)	6,19 (1,45; 26,38)	1,03 (0,18; 5,97)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	9,67 (2,34; 39,99)	0,61 (0,12; 3,12)

5.6.2.4 Odpowiedź PsARC

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 14. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 114. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	1,91 (1,51; 2,42)	3,45 (2,39; 4,99)	0,55 (0,36; 0,86)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,39 (1,76; 3,25)	0,99 (0,67; 1,48)
400 mg	12 - 14	1,72 (1,35; 2,20)	3,45 (2,39; 4,99)	0,50 (0,32; 0,78)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,97 (0,65; 1,45)
łączona	12 - 14	1,82 (1,45; 2,29)	3,45 (2,39; 4,99)	0,53 (0,34; 0,81)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,98 (0,66; 1,46)

5.6.2.5 Odpowiedź PASI50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod

względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 115. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	2,58 (1,77; 3,75)	6,20 (3,01; 12,76)	0,42 (0,18; 0,94)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,68)
400 mg	12 - 14	2,36 (1,60; 3,49)	6,20 (3,01; 12,76)	0,38 (0,17; 0,86)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,28 (0,12; 0,66)
łączona	12 - 14	2,48 (1,72; 3,57)	6,20 (3,01; 12,76)	0,40 (0,18; 0,90)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,67)

5.6.2.6 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 116. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	3,34 (1,89; 5,91)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,76)
400 mg	12 - 14	3,39 (1,91; 6,04)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,96)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,74)
łączona	12 - 14	3,37 (1,94; 5,83)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,75)

5.6.2.7 Odpowiedź PASI90

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w stosunku do golimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 117. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	4,78 (1,70; 13,41)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 3,00)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	48,14 (3,00; 773,11)	0,17 (0,01; 3,07)
400 mg	12 - 14	4,24 (1,47; 12,23)	31,12 (1,92; 505,03)	0,14 (0,01; 2,68)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	48,14 (3,00; 773,11)	0,13 (0,01; 2,35)
łączona	12 - 14	4,53 (1,67; 12,34)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 2,81)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	48,14 (3,00; 773,11)	0,15 (0,01; 2,72)

5.6.2.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem średniej zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę funkcjonowania fizycznego mierzonego wartością HAQ-DI we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w odniesieniu do golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 118. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,39; -0,15)	-0,02 (-0,18; 0,14)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,34 (-0,47; -0,21)	-0,01 (-0,19; 0,17)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,04 (-0,12; 0,2)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,08 (-0,10; 0,26)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,01 (-0,15; 0,17)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,03 (-0,15; 0,21)

5.6.3 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do golimumabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do golimumabu:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna dla certolizumabu w dawce 200 mg oraz statystycznie istotnie wyższa we pozostałych analizowanych grupach certolizumabu (400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do golimumabu zestawiono w aneksie 16.

5.7 Certolizumab vs ustekinumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z ustekinumabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące ustekinumab z placebo: PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.7.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **niekorzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **falszywie zaniżony**):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem). Założeniem badania PSUMMIT 2 był udział 50% - 60% pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – zostali jednak oni ujęci jedynie w analizie bezpieczeństwa (analiza skuteczności tylko dla pacjentów nieprzyjmujących wcześniej inhibitorów TNF α);
- We wszystkich badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy*), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniach dotyczących ustekinumabu (PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego;

* W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA, PSUMMIT1 i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje **niejasny**:

- Czas trwania choroby przed włączeniem do badania (nasilenie poszczególnych objawów było porównywalne);
- Odmienna konstrukcja opcji early escape (we wszystkich badaniach w 16 tygodniu obserwacji) – w badaniu RAPID-PsA możliwość skorzystania z tej opcji była tylko w grupie placebo (43% pacjentów przeszło do grup z aktywnym leczeniem, przez co odpowiedzi w grupie placebo w 24 tygodniu mogą być zawyżone), zaś w badaniach PSUMMIT1 i PSUMMIT 2 w obu grupach (PSUMMIT 1: 28% z grupy placebo, 18% w analizowanej grupie ustekinumabu 45 mg; PSUMMIT 2: 30% z grupy placebo, 19,4% w analizowanej grupie ustekinumabu 45 mg;), co potencjalnie mogło wpłynąć na pojawienie się lepszych odpowiedzi w tej grupie;
- Brak możliwości porównania wyników z 12 tygodniu badania - w badaniach PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2 punkty końcowe analizowane były dopiero w 24 tygodniu, czyli już po momencie skrzyżowania (early escape);
- Brak informacji na temat leczenia lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania w badaniach PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność poszczególnych grup pacjentów.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z ustekinumabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść ustekinumabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.7.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do ustekinumabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,
- odpowiedź ACR50,

- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PASI75.

5.7.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z ustekinumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące ustekinumab z placebo:
 - PSUMMIT 1,
 - PSUMMIT 2.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w odniesieniu do ustekinumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 119. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	2,71 (1,95; 3,76)	1,86 (1,43; 2,42)	1,46 (0,96; 2,22)
400 mg	2,39 (1,71; 3,35)	1,86 (1,43; 2,42)	1,28 (0,84; 1,97)
łączona	2,55 (1,86; 3,51)	1,86 (1,43; 2,42)	1,37 (0,91; 2,07)

5.7.2.2 Odpowiedź ACR50

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z ustekinumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące ustekinumab z placebo:
 - PSUMMIT 1.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z ustekinumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 120. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	3,54 (2,18; 5,73)	2,85 (1,72; 4,70)	1,24 (0,62; 2,49)
400 mg	3,20 (1,96; 5,23)	2,85 (1,72; 4,70)	1,12 (0,56; 2,27)
łączona	3,37 (2,11; 5,37)	2,85 (1,72; 4,70)	1,18 (0,6; 2,35)

5.7.2.3 Odpowiedź ACR70

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z ustekinumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące ustekinumab z placebo:
 - PSUMMIT 1.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w odniesieniu do ustekinumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 121. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	6,41 (2,80; 14,64)	5,02 (1,96; 12,87)	1,28 (0,36; 4,47)
400 mg	5,37 (2,32; 12,43)	5,02 (1,96; 12,87)	1,07 (0,3; 3,77)
łączona	5,89 (2,63; 13,22)	5,02 (1,96; 12,87)	1,17 (0,34; 4,05)

5.7.2.4 Odpowiedź PASI75

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z ustekinumabem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę pod względem indeksu PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące ustekinumab z placebo:
 - PSUMMIT 1,
 - PSUMMIT 2.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z ustekinumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 122. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	4,12 (2,43; 6,97)	5,32 (3,41; 8,28)	0,77 (0,39; 1,54)
400 mg	4,00 (2,35; 6,82)	5,32 (3,41; 8,28)	0,75 (0,38; 1,5)
łączona	4,06 (2,43; 6,80)	5,32 (3,41; 8,28)	0,76 (0,39; 1,51)

5.7.3 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do ustekinumabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do ustekinumabu:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna dla certolizumabu w dawce 200 mg oraz statystycznie istotnie wyższa we pozostałych analizowanych grupach certolizumabu (400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do ustekinumabu zestawiono w aneksie 16.

A.3. Metody

Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa została przygotowana w oparciu o dodatkowe źródła informacji.

Są dostępne badania klinicznych o szerszym zasięgu niż badania przedstawione w poprzednich sekcjach (Sekcja A) Są również dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa w których zestawiono szerszą pulę pacjentów narażonych na działanie leku, włączając pacjentów z RZS. Główne wnioski zostały zawarte w rozszerzonej analizie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uzyskane z fazy badania RAPID-PsA z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (do 24 tygodnia) I z fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96 tygodnia) zostały zaprezentowane w sekcji **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Szersza ocena opiera się również na ostatnim raporcie PSUR dla Cimzi (06 maj 2013) Dodatkowo, zostały wykorzystane następujące źródła:

- Publikowana literatura medyczna, dla identyfikacji przeglądu systematycznego lub metaanalizy przedstawiającej wyniki dotyczące bezpieczeństwa.
- ChPL dla Cimzi i innych komparatorów
- Przegląd stron internetowych

B.2 Wyniki

B.2.1. Szerszy program badań klinicznych dla CZP

Ponieważ program ŁZS składa się z pojedynczego badania 3 fazy, dlatego też jest wspierane danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z szerszego programu dla RZS i można dokonać porównań pomiędzy danymi bezpieczeństwa dla CZP w ŁZS i RZS. Mimo, iż są to dwie różne choroby, można przyjąć iż , sposób działania inhibitorów TNF w odniesieniu do efektów i działań niepożądanych jest porównywalny we wszystkich wskazaniach. Istnieją pewne cechy choroby i leczenia wspólne zarówno dla RZS i ŁZS, które wpływają na profil bezpieczeństwa w populacji docelowej, takie jak wrastający stopień niepełnosprawności, pozastawowe objawy choroby oraz nakładające się działania niepożądane związane z równoczesnym stosowaniem innych leków. Wspomagające dane dotyczące bezpieczeństwa CZP są dostarczone ze zbiorczych 14 badań dla RZS (12 ukończonych badań i 2 trwających badań z datą odcięcia 30 lis 2011), które obejmują 4049 pacjentów i 9277 pacjentolat (PY). Wyniki zostały opublikowane w Bykerk, et al. 2013 (Bykerk VP, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-2036603).

W porównaniu z populacją pacjentów z ŁZS, pacjenci z RZS są starsi (53 lata vs ██████) i głównie są to kobiety (80% ██████). Do badania RAPID-PsA byli kwalifikowani pacjenci którzy stosowali wcześniej LMPCh. Natomiast około ██████ pacjentów z RZS nie było uprzednio narażonych na działanie LMPCh.

W badaniach dla CZP we wskazaniu RZS, profil bezpieczeństwa CZP był zgodny z oczekiwaniami dla terapii inhibitorami TNF. Było więcej TEAE w grupach leczonych CZP

w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach Cimzi w porównaniu do placebo była podobna. W badaniu dla wskazania RZS najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądany były infekcje. Podsumowując częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgodna z oczekiwaniami dla populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF.

Porównanie TEAE z badania dla RZS (wszystkie grupy CZP w badaniu z placebo w grupie kontrolnej) zostało przedstawione poniżej.

Tabela 5-16: Porównanie TEAE z badania RAPID-PsA I program badania klinicznego dla RZS

N (%)	RA pooled - PC Studies		PsA - RAPID-PsA trial	
	PBO N=1137	All CZP* N=2965	PBO N=136	All CZP** N=332
Czas ekspozycji (pacjentolat)	373	1302		
Średni czas ekspozycji	110 days	152 days		
TEAE	713 (62.7)	2048 (69.1)	92 (67.6)	
łagodne	530 (46.6)	1620 (54.6)	74 (54.4)	
umiarkowane	384 (33.8)	1120 (37.8)	49 (36.0)	
ciężkie	93 (8.2)	256 (8.6)	2 (1.5)	
Poważne AE	61(5.4)	260 (8.8)	6 (4.4)	
TEAE związane z lekiem			37 (27.2)	
TEAE prowadzące do wycofania z leczenia			2 (1.5)	
TEAE prowadzące do zgonu	1 (0.1)	11 (0.4)	0	

CZP: Certolizumab pegol; **PBO:** Placebo; **PC:** Placebo-controlled; **RA:** Rheumatoid arthritis; **SAE:** Serious adverse event;

TEAE: Treatment-emergent adverse events

* Patients originally randomized to CZP only (there was no cross-over)

** CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W and escaped placebo subjects with their CZP data

Profil bezpieczeństwa uwzględniający ciężkie działania niepożądane w badaniu RAPID-PsA I w badaniu dla RZS był porównywalny.

A.3.1. Przegląd literatury

Przegląd bazy Embase I Medline został przeprowadzony celem zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa przy użyciu następujących zwrotów: certolizumab pegol, certolizumab, Cimzia, człowiek, bezpieczeństwo, bezpieczeństwo dotyczące leku, działanie toksyczne leku, zdarzenia niepożądane, komplikacje, toksyczność, tolerancja, nadwrażliwość i nadzór nad bezpieczeństwem terapii. Odszukano 135 cytatów z Embase i 134 cytatów z Medline (usunięto duplikaty). Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego I metaanalizy zidentyfikowano 6 publikacji dotyczących porównania bezpieczeństwa Cimzi we wskazaniach reumatologicznych. (Tabela 5-17)

Tabela 5-17: publikacje dotyczące porównania bezpieczeństwa NLPZ

ID	Citation
(Desai, et al. 2012)	Desai RJ. Hansen RA. Rao JK. Wilkins TM. Harden EA. Yuen A. Jonas DE. Roubey R. Jonas B. Gartlehner G. Lux L. Donahue KE. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. [Review] Annals of Pharmacotherapy. 46(11):1491-505, 2012

	Nov.
(Aaltonen, et al. 2012)	Aaltonen KJ. Virkki LM. Malmivaara A. Kontinen YT. Nordstrom DC. Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. [Review] PLoS ONE [Electronic Resource]. 7(1):e30275, 2012.
(Hadjinicolaou, et al. 2011)	Hadjinicolaou AV. Nisar MK. Bhagat S. Parfrey H. Chilvers ER. Ostor AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. [Review] Rheumatology. 50(12):2297-305, 2011 Dec.
(Singh, et al. 2011)	Singh JA. Wells GA. Christensen R. Tanjong Ghogomu E. Maxwell L. Macdonald JK. Filippini G. Skoetz N. Francis D. Lopes LC. Guyatt GH. Schmitt J. La Mantia L. Weberschock T. Roos JF. Siebert H. Hershan S. Lunn MP. Tugwell P. Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. [Review] Cochrane Database of Systematic Reviews. (2):CD008794, 2011.
(Kristensen, et al. 2011)	Kristensen LE. Jakobsen AK. Bartels EM. Geborek P. Bliddal H. Saxne T. Danneskiold-Samsoe B. Christensen R. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. [Review] Scandinavian Journal of Rheumatology. 40(1):1-7, 2011 Jan.
(Tran, Caspard and Magrini 2013)	Tran T.N. Caspard H. Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - A systematic evaluation of the literature Open Access Rheumatology: Research and Reviews (2013) 5 (21-32). Date of Publication: 19 Mar 2013

Przeglądy były oparte na tych samych opublikowanych danych z badań klinicznych, a badania różniły się między sobą ze względu na punkt odcięcia. Cztery recenzje (Aaltonen, et al. 2012), (Desai, et al. 2012), (Kristensen et al. 2011) i (Tran, Caspard i Magrini 2013) obejmowały tylko badania dla RZS. Cochrane (Singh i in. 2011) jest najbardziej kompleksowym przeglądem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania

B.2.4.1 Przegląd Cochrane dotyczący bezpieczeństwa bDMARDs (Singh, et al. 2011)

Metaanaliza Cochrane (Singh i in., 2011) została pierwotnie opublikowana w 2011 roku i zaktualizowana w 2012 roku. Przegląd dotyczył oceny homogeniczności na tle ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W przeglądzie uwzględniono: 160 randomizowanych badań klinicznych (48.676 pacjentów) i 46 przedłużonych badań klinicznych (11.954 pacjentów). Wyniki CZP w badaniu RAPID-PSA, nie były dostępne do przeglądu. Objęto przeglądem następujące choroby: RZS, nowotwór, łuszczyca, nieswoiste zapalenia jelit, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i inne.

Przy zastosowaniu standardowej dawki leku w porównano do grupy kontrolnej leki biologiczne jako grupa były związane z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem wszystkich zdarzeń niepożądanych OR = 1,28, 95% CI: 1,09 do 1,50; (NNTH) = 22, 95% CI, 14 do 60, wycofania ze względu na AE, OR 1,47, 95% CI: 1,20 do 1,86; NNTH = 26, 95% CI: 15 do 58), ciężkich infekcji (OR 1,37, 95% CI: 1,04 do 1,82, NNTH = 108 95% CI, 50 do 989) i uaktywnienia TB (OR 4,68, 95% CI: 1,18 do 18,60 ; NNTH = 681, 95% CI: 143 do 14706). Dane były ograniczone do uaktywnienia TB, chłoniaka i zastoinowej niewydolności serca.

Wskaźnik poważnych zdarzeń niepożądanych, chłoniaka i zastoinowej niewydolności serca dla leków biologicznych był porównywalny z grupą kontrolną.

Leki CZP (OR 4,75, 95% CI: 1,52 do 18,65; NNTH = 12, 95% CI: 4 do 79) i anakinrą, (OR 4,05 95% CI: 1,22 do 16,84; NNTH = 14, 95% CI: 4 do 181) były związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z grupą kontrolną. W porównaniu z grupą kontrolną, CZP było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (opisanych we włączonych badaniach OR 1,57, 95% CI: 1,06 do 2,32; NNT = 18, 95% CI: 9 do 162). infliximab był powiązany z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem OR 1,55, 95% CI 1.01 2.35; NNTH = 13, 95% CI: 8 do 505) oraz wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną (OR 2,34, 95% CI 1.40 do 4.14; NNTH = 10, 95% CI: 5 do 30).

Ogólna liczba pośrednich porównań była stosunkowo niewielka. Prezentowane wyniki są ograniczone do komparatorów wskazanych w danej analizie. Porównania pośrednie ujawniły, że CZP wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ilorazem szans poważnych infekcji w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem

Według tej analizy, stosowanie CZP było związane z istotnie statystycznie wyższym ilorazem szans poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami biologicznymi w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i wycofania z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Jest kilka głównych ograniczeń metodologicznych wpływających na wyniki badań z zastosowaniem Cimzi

a) Wpływ niewystąpienia ciężkiej infekcji w grupie placebo

Niewystąpienie ciężkich infekcji w ramieniu placebo w badaniu CZP w RZS tworzy "wyzwanie" przy kalkulacji ilorazu szans. Iloraz szans jest liczony poprzez podzielenie ilorazu zdarzeń niepożądanych w grupie narażonej na lek przez iloraz zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej. Kiedy liczba zdarzeń w grupie kontrolnej jest zero, odpowiednia technika statystyczna powinna być zastosowana aby można było obliczyć iloraz szans. Często to skutkuje bardzo wysokim wskaźnikiem ilorazu szans.

Wskaźnik zero dla poważnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu placebo w dwóch badaniach dla RZS, prowadzi do wysokiego ilorazu szans poważnych infekcji w grupie leczonej CZP w porównaniu do placebo i zmierza to do interpretacji że występuje istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych infekcji w grupie CZP w porównaniu do innych leków biologicznych. Te badania pozwalają na wczesne wycofanie z badania pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie; 86.6% i 74.3% placebo vs. 29.3% i 31.5% CZP. Konsekwentnie czas narażenia dla grupy placebo był krótszy niż dla grupy leczonej CZP.

Heterogeniczność na tle ryzyka poważnych infekcji

Artykuł Singh et al. zbiera dane ze wszystkich badań z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej dla wszystkich agentów I wskazań, bez odpowiedniego kontrolowania heterogeniczności na tle ryzyka poważnych infekcji i poważnych zdarzeń niepożądanych. Jednakże niedawno retrospektywne badanie kohortowe obejmujące ponad 15.000 pacjentów wykazało, że ryzyko poważnych infekcji zależy od wskazania (Grijalva i wsp 2011) i przy RZS i chorobie Crohna jest największe ryzyko poważnych infekcji (Burmester et wsp 2009). Singh et al. potwierdziło ograniczenie łączenia danych pochodzących z różnych stanów chorobowych. Czynniki te wpływają na wyniki badań dla CZP.

Heterogeniczność w definicji zdarzeń w postaci ciężkiej infekcji (serious infection events, SIEs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious adverse events, SAEs) w badaniach

We wszystkich badaniach włączonych w 2012 w Cochrane dla CZP używane są definicje SAE i SIE. Definicja SAE obejmowała zdarzenia które zagrażają życiu, prowadzą do zgonu, hospitalizacji lub wad wrodzonych, lub spowodowały trwałe bądź znaczne inwalidztwo. Ponadto wszystkie zakażenia oportunistyczne, nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego niektórych komórek w zależności od decyzji badacza) i wszelkie wydarzenia medyczne uznane przez badaczy za SAE. Natomiast każde AE, które prowadziło do infekcji i która wymaga pozajelitowego podawania antybiotyków bądź oportunistyczne infekcje, były klasyfikowane jako SIE. Klasyfikacja zależy często od subiektywnej oceny badacza.

Wnioski z przeglądu niespójne z wynikami badań klinicznych

Mimo, że w wyniku przeglądu stwierdzono większe ryzyko poważnych infekcji dla CZP niż dla komparatorów, należy zauważyć, że wskaźnik poważnych infekcji w randomizowanych badaniach klinicznych z CZP w RZS jest numerycznie niski. W czterech badaniach włączonych do przeglądu, wskaźnik poważnych infekcji wynosił 2,5% dla CZP i 0,6% dla placebo. Są dostępne od tego czasu trzy dodatkowe badania dla CZP w RZS (n = 1068) (Weinblatt, et al. 2012) (Choy, et al. 2012) (Smoleń i inni 2011) i całkowite wskaźniki dla poważnych infekcji były podobnie niskie ; 2,5% CZP i 1,64% dla placebo. Jest to zgodne z wynikami badania RAPID-PSA dla ŁZS przedstawione w punkcie A.1, gdzie wskaźnik poważnych infekcji wyniósł po 24 tygodniach 0,7% w grupie placebo i 1,2% dla CZP.

Ograniczenia te znacząco zmniejszyły zasadność wniosków z przeglądu Cochrane względem CZP.

B.2.4.2. (Kristensen et al. 2011)

W odróżnieniu od metodologii przedstawionej w innych przeglądach systematycznych, pojedyncze randomizowane badanie dla każdego z 5 biologicznych LMPCh zostało wybranych jako reprezentujące. Z inhibitorów TNF, tylko CZP i GOL zostały

uwzględnione. Ograniczenia wynikające z tej metodologii dla tego przeglądu spowodowały ograniczenie jej stosowania.

B.2.4.3. Częstotliwość występowania infekcji po zastosowaniu biologicznych LMPCh (Tran, Caspard i Magrini 2013)

Przeгляд systematyczny zidentyfikował 72 opublikowane badania z zastosowaniem biologicznych LMPCh w RZS, które zostały zweryfikowane w celu określenia częstotliwości poważnych infekcji, infekcji oportunistycznych i gruźlicy (TB). Wyniki badania RAPID-PSA z łuszczycowym zapaleniem stawów nie były dostępne do przeglądu. Częstość występowania poważnych infekcji była stała w badaniach, od 0 do 11/100 PY ale skupiony głównie od 2 do 6/100 PY. Mniej danych było dostępnych dla infekcji oportunistycznych i TB, które wahały się, od 0,01 do 3,0 PY / 100 2,6 i 0,01 / PY 100, odpowiednio. Mimo, że analiza ta nie była przeznaczona do oceny różnicy w częstości występowania poważnych infekcji pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi, to spójność wyników pomiędzy większością terapii wskazuje, że jeśli występują jakieś różnice to mogą być one małe.

Tabela 5-18: Częstotliwość występowania infekcji po zastosowaniu biologicznych LMPCh (Tran 2013)

Range of incidence density of SIs, OIs, and TB in RA patients receiving biologic DMARDs – data from RCT, OLE, and observational studies			
Drugs	Incidence per 100 PY (range)		
	SI ^a	OI	TB
Etanercept	2.6–11.1	0.01–0.12 ^a	0.01–0.11 ^a
Adalimumab	2.0–8.7	0.03–1.12 ^a	0.08–0.56 ^a
Infliximab	3.9–10.3	0.29–2.6 ^a	0.05–2.6 ^a
Certolizumab	4.0–7.3	–	0.7–2.5
Golimumab	2.5–10.0	–	0.46–1.4

Source: Adapted from Table 3, (Tran, Caspard and Magrini 2013)

DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs; **OI:** opportunistic infection; **OLE:** open-label extension; **PY:** person-year; **RA:** rheumatoid arthritis; **RCT:** randomised clinical trial; **SI:** serious infection; **TB:** tuberculosis
^a Data were also from observational studies.

B.2.4.4. Met-analiza sieciowa dotycząca wycofania się z badania przy zastosowaniu biologicznych LMPCh w RZS(Desai, et al. 2012)

Publikacje do maja 2012 roku zostały uwzględnione w tym przeglądzie; 44 Badania w RZS. W porównaniu z placebo, jest mniej prawdopodobne wycofanie leków biologicznych z uwagi na brak skuteczności (OR 0,22, 95% CI: 0,17 do 0,27), a bardziej prawdopodobne wycofanie z powodu zdarzenia niepożądanego (OR 1,41, 95% CI 1.16 do 1.70) . Na podstawie badania MTC (MTC: metaanaliza przy zastosowaniu metody Bayesa), CZP miał najkorzystniejszy ogólny profil a następnie etanercept i rytuksymabem. CZP miały niższy wskaźnik wycofania na skutek braku efektywności niż adalimumab, anakinra i infliximab. Anakinrę miał wyższy wskaźnik wycofania z badania na skutek braku skuteczności od innych leków biologicznych. CZP i infliksymab miał więcej, (etanercept miał mniej) wycofań z badania z powodu działań niepożądanych niż większość innych leków. Na podstawie MTC używając dane z randomizowanych badań klinicznych, różnice w przerwaniu leczenia zostały zaobserwowane na korzyść CZP, etanerceptu i rituximabu. Wyniki MTC dotyczące wycofania z badania z powodu zdarzeń

niepożądanych były korzystniejsze dla etanerceptu niż dla CZP (OR 3,45, 95% CI [1,47, 10,91]); Inne porównania nie były istotne statystycznie.

B.2.4.5. Porównanie randomizowanych badań klinicznych dla biologicznych LMPCh w RZS (Aaltonen, et al. 2012)

Czterdzieści jeden artykułów dotyczących 26 randomizowanych badań klinicznych, ograniczonych do wskazania w RZS zostało włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy, obejmujących infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol. Wyniki analiz bezpieczeństwa sugerują, że etanercept może skutkować niższą częstotliwością infekcji. Zostało to przeprowadzone na podstawie porównania pośredniego z włączeniem pacjentów naiwnych

Podstawowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa w przeglądzie systematycznym było przerwanie badania z powodu działań niepożądanych. Jako grupa, inhibitory TNF nie różnią się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej (RR 1,26, 95% CI 0.93-1.71). Natomiast pacjenci stosujący infliksymab (3.22, 1.76-5.91), adalimumab (1.59, 2.23), 1.13- i certolizumab pegol (2.72, 1.23-6.01), mieli zwiększone ryzyko przerwania leczenia. Pacjenci leczeni etanerceptem (0.71, 0.54-0.92) obarczeni byli mniejszym ryzykiem przerwania leczenia.

Pacjenci stosujący CZP mieli większe ryzyko aby doświadczyć poważnych zdarzeń niepożądanych niż pacjenci z grupy etanerceptu ze wskaźnikiem ryzyka 2,24 (1.38-3.63) i 0,90 (0.68- 1,20), odpowiednio.

W grupie Infliksymab, etanercept i golimumab zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu wstrzykiwań lub infuzji, natomiast w grupie dla adalimumabu i CZP istotnie statystycznie nie różniły się od grupy kontrolnej

B.2.4.6. Niezakaźne Powikłania płucne przy stosowaniu biologicznych LMPCh (Hadjinicolaou, et al. 2011)

Systematyczny przegląd piśmiennictwa miał na celu zidentyfikować i określić ilość niezakaźnych powikłań płucnych związanych ze stosowaniem rytuksymabem, certolizumab pegol, golimumabowi, tocilizumab oraz abatacept. Przegląd stanowi iż nie zostały zgłoszone żadne przypadki niezakaźnych płucnych zdarzeń niepożądanych przy terapii z zastosowaniem certolizumab pegol.

B.2.6. alerty prawne

B.2.6.1. odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

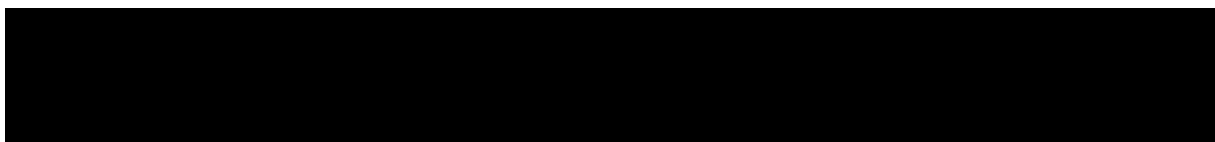
W grudniu 2013 UCB przedstawiła pierwszą pięcioletnią decyzję dotyczącą odnowienia pozwolenia do obrotu dla Cimzi (certolizumab pegol) obejmującą 3 zatwierdzone wskazania (RZS ŁZS ZZSK). Odnowienie polega na ponownej ocenie bilansu korzyści / ryzyka produktu opartej na ogólnych danych zgromadzonych od czasu pierwotnego pozwolenia do obrotu. Jako część procedury, UCB przedstawiło skonsolidowaną wersję

danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, z uwzględnieniem aktualizacji okresowego raportu bezpieczeństwa (PSUR), raportu z działań niepożądanych i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności środków minimalizacji ryzyka zawarte w RMP, jak również informacji w domenie publicznej.

Na podstawie przeglądu przedłożonych informacji i na podstawie ponownej oceny bilansu ryzyka i korzyści trzech wskazań, CHMP zalecił odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z nieograniczonym okresem ważności. W dniu 20 marca 2014 r została wydana pozytywna opinia CHMP a decyzja Komisji Europejskiej jest datowana na dzień 19 maja 2014 roku

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163614.pdf

PSUR



Wnioski

Ogólnie CZP jest dobrze tolerowany. Dowody poza randomizowanymi badaniami klinicznymi są przedstawione w sekcji A. Dla porównania, profil bezpieczeństwa CZP jest zgodny z oczekiwaniami dla biologicznych LMPCh stosowanych we wskazaniach reumatycznych.

6 Dyskusja i ograniczenia

6.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (preparat Cimzia®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, ustekinumab).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Ze względu na ograniczone dane pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu z aktywnymi komparatorami, wykonano porównania pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Do dnia 30.10.2013 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 30 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo;
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo;
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo;
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo;
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo;
- 1 pracę dotyczącą 1 badania klinicznego porównującego ustekinumab z placebo.

Przeszukiwanie powtórzono 05.02.14, co pozwoliło zidentyfikować dodatkowe badanie kliniczne porównujące ustekinumab z placebo (PSUMMIT 2) oraz dodatkową pracę dotyczącą badania klinicznego (RAPID-PsA) porównującego certolizumab pegol z placebo.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu mającej charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanym wskazaniu.

Jakość większości badań włączonych do analizy była wysoka – większość badań otrzymało 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad. Dwa badania oceniono na 5

punktów, a jedno badanie było umiarkowanej jakości zgodnie z kryteriami Jadad – otrzymało 3 punkty.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź ACR0. Pozostałe analizowane punkty końcowe to odpowiedź ACR50, ACR70, PsARC, poprawa w indeksie PASI o 50%, 75% i 90% oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania, infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Certolizumab vs placebo

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku łączonej dawki) **istotnie statystycznie lepszy** od placebo w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź ACR20,
 - odpowiedź ACR50,
 - odpowiedź ACR70,
 - odpowiedź PsARC,
 - odpowiedź PASI50,
 - odpowiedź PASI75,
 - odpowiedź PASI90,
 - zmiana wartości HAQ-DI.

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od placebo w zakresie punktu końcowego:
 - infekcje górnych dróg oddechowych w przypadku wszystkich analizowanych dawek certolizumabu pegol;
- certolizumab pegol **porównywalny** z placebo w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dla wszystkich analizowanych dawek),

- infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
- poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab vs adalimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
 - odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
 - odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;
- certolizumab pegol **porównywalny** z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **istotnie statystycznie gorszy** od adalimumabu w zakresie punktu końcowego:
 - zdarzenia niepożądane;
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,

- infekcje,
- poważne infekcje,
- infekcje górnych dróg oddechowych.

Certolizumab vs etanercept (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **istotnie statystycznie gorszy** od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu);
 - odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu);
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - infekcje górnych dróg oddechowych (dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej. W przypadku dawki 400 mg wynik jest na granicy istotności statystycznej);
- certolizumab pegol **porównywalny** z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - infekcje górnych dróg oddechowych (w przypadku dawki 200 mg co dwa tygodnie).

Certolizumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
- certolizumab pegol **porównywalny** z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - infekcje górnych dróg oddechowych.

Certolizumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **istotnie statystycznie gorszy** od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. tygodniu),

- odpowiedź PsARC (w 12. – 14. tygodniu),
- odpowiedź PASI50 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
- odpowiedź PASI75 (w 12. – 14. i 24. tygodniu).
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla dawki 400 mg co cztery tygodnie i dla dawki łączonej);
- certolizumab pegol **porównywalny** z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - infekcje górnych dróg oddechowych (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab vs ustekinumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z ustekinumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - ACR20 (w 24. tygodniu),
 - ACR50 (w 24. tygodniu),
 - ACR70 (w 24. tygodniu),
 - PASI75 (w 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol w dawkach 400 mg i dawce łączonej **istotnie statystycznie gorszy** od ustekinumabu w zakresie punktu końcowego:

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z ustekinumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - infekcje,
 - infekcje górnych dróg oddechowych.

6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego certolizumabu z aktywnymi komparatorami i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością;
- niewielką liczbę badań dotyczących porównania certolizumabu z placebo w niniejszym wskazaniu – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące certolizumabu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone na relatywnie mało licznej populacji, dlatego siła dowodów płynących z analizy jest ograniczona;
- brak opracowań wtórnych dotyczących certolizumabu w niniejszym wskazaniu – ze względu na to, iż certolizumab pegol został niedawno zarejestrowany w niniejszym wskazaniu i istnieje tylko jedno badanie kliniczne oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo, brak jest jakichkolwiek analiz wtórnych, które miałyby charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, co powoduje, że nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami;
- dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania (szczegółowa ocena heterogeniczności znajduje się na początku każdego rozdziału dotyczącego porównania pośredniego), która może wpływać na uzyskane wyniki, przy czym wielkość tego wpływu jest trudna do oszacowania,
- wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu zawierają zarówno dane dla 12 jak i dla 24 tygodnia leczenia,
- w przypadku niektórych punktów związanych z bezpieczeństwem, szczególnie punktów „Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych” oraz „Poważne zdarzenia niepożądane”, a dla części porównań także „Poważne infekcje”, „Infekcje górnych dróg oddechowych” odnotowano szerokie przedziały ufności otrzymanych wyników, co sprawia, że wnioski powinny być formułowane z dużą ostrożnością.

6.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano innych analiz wtórnych dotyczących zastosowania certolizumabu w łuszcycowym zapaleniu stawów.

6.4 Siła dowodów

W przypadku porównania certolizumabu z placebo, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oceniono jako niską, ze względu na niewielką liczebność chorych (409), u których oceniano lek. Prezentowane dane pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego, ale przeprowadzonego w wielu ośrodkach w różnych krajach. Ponadto badanie to charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego, co szczegółowo przedstawiono w Aneksie 9. Jakość dowodów w zakresie poszczególnych, analizowanych w raporcie punktów końcowych oceniono jako umiarkowaną (jakość została obniżona ze względu na niewielką ilość analizowanych pacjentów). Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE przedstawiono w Aneksie 12.

W porównaniu pośrednim wzięto pod uwagę szereg punktów końcowych związanych zarówno ze stanem stawów (odpowiedzi ACR i PsARC) oraz skóry, jak i bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych i reakcje w miejscu podania). Większość punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem była porównywana pomiędzy certolizumabem i wszystkimi komparatorami z wyjątkiem ustekinumabu, w którym to przypadku było najmniej danych (nie porównano odpowiedzi PsARC, PASI50 i PASI90, pozostałe porównania były tylko dla 24. tygodnia badania). Wybór punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem w publikacjach był mniej jednorodny, a w raporcie za najistotniejsze uznano zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane oraz infekcje. Zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i skuteczności jakość dowodów może być uważana za co najwyżej umiarkowaną, ze względu na niską liczebność populacji biorącej udział w badaniach (w niektórych przypadkach ocena została dodatkowo obniżona, co przedstawiono w Aneksie 12). Należy także mieć świadomość, że wszystkie porównania między certolizumabem a komparatorami miały charakter pośredni, co także negatywnie wpływa na jakość dowodów.

Przeważająca większość włączonych do przeglądu badań była wysokiej jakości zgodnie z kryteriami Jadad – 7 badań zyskało 4 punkty w skali Jadad, a 2 badania – 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości – uzyskało 3 punkty na pięć. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

7 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 31 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 9 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab pegol z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 2 prace dotyczące 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo;
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo;
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo;
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo;
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo;
- 1 pracę dotyczącą 1 badania klinicznego porównującego ustekinumab z placebo.

Aktualizacja przeszukiwania pozwoliła zidentyfikować dodatkowe badanie kliniczne porównujące ustekinumab z placebo (PSUMMIT 2) oraz dodatkową pracę dotyczącą badania klinicznego (RAPID-PsA) porównującego certolizumab pegol z placebo.

Zarówno populacje pacjentów, jak i sam sposób przeprowadzenia badania różnił się znacznie w poszczególnych badaniach, co może obniżyć wiarygodność wyników porównań. Podejrzewa się, że szczególnie duże znaczenie mają udział pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory TNF- α w badaniu RAPID-PsA, duże różnice w konstrukcji opcji *early escape*, różny czas pomiaru punktów końcowych (między 12. a 16. tygodniem) oraz udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA. W niektórych przypadkach ocena heterogeniczności populacji była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak danych lub inne ich przedstawienie. Sumaryczny wpływ heterogeniczności na wynik porównania jest trudny do ustalenia.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol** (we wszystkich analizowanych dawkach 200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w dawce łączonej) i **placebo** certolizumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 12., jak i 24. tygodniu obserwacji.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i placebo** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od placebo w częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych (dla wszystkich analizowanych dawek) oraz

porównywalny z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i adalimumabu** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu w zakresie odpowiedzi ACR50 w 12. tygodniu (dla wszystkich analizowanych dawek) i poprawy w indeksie PASI o co najmniej 50% w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie i łączonej dawki, a w 24 tygodniu we wszystkich analizowanych dawkach oraz poprawy w indeksie PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu (dla wszystkich analizowanych dawek). W zakresie wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych certolizumab był porównywalny z adalimumabem .

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i adalimumabu** oba leki były porównywalne w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem częstości zdarzeń niepożądanych (certolizumab istotnie statystycznie gorszy w zakresie wszystkich analizowanych dawek).

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i etanerceptu** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od etanerceptu w zakresie odpowiedzi ACR20 i ACR50 (we wszystkich analizowanych dawkach) oraz porównywalny z etanerceptem w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i etanerceptu** oba leki były porównywalne w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem częstości infekcji górnych dróg oddechowych (certolizumab w dawce 400 mg co cztery tygodnie oraz w łączonej dawce istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu. W przypadku dawki 200 mg certolizumab był porównywalny z adalimumabem w zakresie tego punktu końcowego).

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i infliksymabu** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od infliksymabu w zakresie odpowiedzi ACR20, ACR50 i PsARC w 12. - 14. - 16. tygodniu oraz poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% i 75% w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu, a także zmiany wartości HAQ-DI w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu (we wszystkich analizowanych dawkach). W przypadku dawki 400 mg co dwa tygodnie oraz łączonej dawki certolizumab był istotnie statystycznie gorszy także w zakresie odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu. W zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych leki były porównywalne.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i infliksymabu** oba leki były porównywalne w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (dla każdej analizowanej dawki certolizumabu).

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i golimumabu** certolizumab (we wszystkich analizowanych dawkach) był istotnie statystycznie gorszy od golimumabu w zakresie odpowiedzi ACR20, ACR50 i PsARC w 12. - 14. tygodniu oraz poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% i 75% w 12. - 14. i 24. tygodniu

oraz porównywalny z golimumabem w zakresie wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i golimumabu** oba leki były porównywalne w zakresie większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem częstości występowania poważnych działań niepożądanych (dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej, w przypadku dawki 200 mg co dwa tygodnie leki były porównywalne w zakresie tego punktu końcowego).

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i ustekinumabu** oba leki były porównywalne w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i ustekinumabu** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od ustekinumabu w zakresie częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (w dawce 400 mg i dawce łączonej) oraz porównywalny w zakresie wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych.

Podsumowując, certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa oraz porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w terapii łuszczycowego zapalenia stawów.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Data przeszukiwania: 30.10.2013. Aktualizację przeszukiwania przeprowadzono 05.02.14 – znaleziono jedno nowe badanie (PSUMMIT 2).

Tabela 123. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 30.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	3393
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	5511
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	13
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	3403
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR	5579
#8	"certolizumab pegol" [Supplementary Concept]	219
#9	certolizumab [tw]	438
#10	CDP870 [tw]	22
#11	CDP 870 [tw]	15
#12	Cimzia [tw]	16
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	456
#14	"adalimumab" [Supplementary Concept]	2270
#15	adalimumab [tw]	3414
#16	D2E7 antibody [tw]	0
#17	Humira [tw]	117
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	3427
#19	"TNFR-Fc fusion protein" [Supplementary Concept]	3801
#20	TNFR-Fc fusion protein [tw]	3810
#21	TNR 001 [tw]	2
#22	TNR-001 [tw]	2
#23	TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#24	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#25	Enbrel [tw]	192
#26	etanercept [tw]	4058
#27	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5241
#28	"infliximab" [Supplementary Concept]	6334
#29	Infliximab [tw]	8584
#30	monoclonal antibody cA2 [tw]	19
#31	MAb cA2 [tw]	2
#32	Remicade [tw]	206
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	8615
#34	"golimumab" [Supplementary Concept]	136
#35	Simponi [tw]	8
#36	golimumab [tw]	289
#37	#34 OR #35 OR #36	289
#38	"ustekinumab" [Supplementary Concept]	219
#39	ustekinumab [tw]	391
#40	CNTO 1275 [tw]	14
#41	CNTO-1275 [tw]	14
#42	Stelara [tw]	8

#43	#38 OR #39 #40 OR #41 OR #42	393
#44	#13 OR #18 OR #27 OR #33 OR #37 OR #43	13327
#45	#7 AND #44	1045
#46	randomized controlled trial [pt]	353020
#47	controlled clinical trial [pt]	86326
#48	randomized [tiab]	299626
#49	placebo [tiab]	152433
#50	clinical trials as topic [mesh: noexp]	164996
#51	randomly [tiab]	203857
#52	trial [ti]	119526
#53	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	871121
#54	animals [mh] NOT humans [mh]	3828736
#55	#53 NOT #54	804903
#56	#45 AND #55	252

Tabela 124. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 30.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	159
#2	Arthritis, Psoriatic	286
#3	Arthritis, Psoriatic	286
#4	#1 or #2 or #3	286
#5	certolizumab	72
#6	CDP870	9
#7	CDP 870	3
#8	Cimzia	10
#9	#5 or #6 or #7 or #8	74
#10	adalimumab	395
#11	D2E7 antibody	16
#12	Humira	38
#13	#10 or #11 or #12	399
#14	etanercept	593
#15	Enbrel	48
#16	TNFR-Fc fusion protein	10
#17	#14 or #15 or #16	605
#18	infliximab	719
#19	Remicade	47
#20	monoclonal antibody cA2	25
#21	MAb cA2	4
#22	#18 or #19 or #20 or #21	736
#23	golimumab	69
#24	Simponi	6
#25	#23 or #24	69
#26	ustekinumab	71
#27	Stelara	2
#28	CNTO 1275	6
#29	CNTO-1275	6
#30	#26 or #27 or #28 or #29	73
#31	#9 or #13 or #17 or #22 or #25 or #30	1486
#32	#4 and #31	130

Tabela 125. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 29.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	10396
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	2411
#3	'adalimumab'/syn AND [embase]/lim	12960
#4	'etanercept'/syn AND [embase]/lim	17256
#5	'infliximab'/syn AND [embase]/lim	25878
#6	'golimumab'/syn AND [embase]/lim	1628
#7	'ustekinumab'/syn AND [embase]/lim	1440
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	36017
#9	#1 AND #8	3310
#10	#9 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	466

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Certolizumab vs placebo

RAPID-PsA

- Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 16.
- van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 15.
- Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of the RAPID-PsA Study. 'Accepted Article', *Arthritis Care & Research* DOI 10.1002/acr.22256.

Adalimumab vs placebo

Genovese 2007

- Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1439.

ADEPT

- Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Sasso EH. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):476-88.

- Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):163-8.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, Birbara C, Thomson GT, Perdok RJ, Medich J, Wong RL, Gladman DD. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
- Gladman D.D. Mease P.J. Choy E.H.S. Ritchlin C.T. Perdok R.J. Sasso E.H. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Research and Therapy* (2010) 12:3 Article Number: R113.

Etanercept vs placebo

Mease 2000

- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):385-90.
- Mease P., Psoriatic arthritis: The role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept, *Clinical and Experimental Rheumatology* (2002) 20:6 SUPPL. 28 (S-116-S-121).
- Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, Van Riel PL. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1373-8
- Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60 Suppl 3:iii37-40.

Mease 2004

- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2006 Apr;33(4):712-21.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2264-72.
- Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2461-5. Epub 2011 Sep 1.
- Mease P.J. Woolley J.M. Singh A. Tsuji W. Dunn M. Chiou C.-F. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* (2010) 37:6 (1221-1227).

Infliksymab vs placebo

IMPACT

- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227-36.
- Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, Keenan G, Burmester G, Furst DE, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J, van der Heijde D. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1038-43.
- Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):869-76.

IMPACT 2

- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1150-7.
- Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):471-7.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Mease PJ, Gladman DD, de Vlam K, Geusens PP, Birbara C, Halter DG, Antoni C; IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007 Apr;66(4):498-505.
- van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, de Vlam K, Geusens P, Birbara C, Halter D, Beutler A. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2698-707.

Golimumab vs placebo

GO-REVEAL

- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthy S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976-86.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratelle A, Xu W, Mudivarthy S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2504-17.
- Kavanaugh A, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Longer-term Outcomes Including Enthesitis and Dactylitis with Golimumab Treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl*. 2012 Jul;89:90-3.

- Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, Mack M, Tandon N, Han C, Mease P. Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golumumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Oct;65(10):1666-73.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, Mudivarthi S, Xu W, Mack M, Xu Z, Beutler A. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1;72(11):1777-85.
- Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Murphy FT, Papp K, Gomez-Reino JJ, Mack M, Beutler A, Gladman D, Kavanaugh A. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):83-8.

Ustekinumab vs placebo

PSUMMIT 1

- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9.

PSUMMIT 2

- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, opublikowano 30 stycznia 2014 jako [10.1136/annrheumdis-2013-204655](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204655).

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Aalbers 2012	Aalbers, C. J., D. M. Gerlag, et al. (2012). Intra-Articular Etanercept Treatment in Inflammatory Arthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. <i>Arthritis and rheumatism</i> 64: S574-S575.	Abstrakt konferencyjny
Conti 2008	Conti, F., F. Ceccarelli, et al. (2008). Intra-Articular Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis with Monoarthritis Resistant to Local Glucocorticoids. <i>Clinical Efficacy Extended to Patients on Systemic Anti-Tumour Necrosis Factor (Alpha)</i> . <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 67(12): 1787-1790.	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane
Goedkoop 2004	Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, Tak PP. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004 Jul;63(7):769-73.	Niewłaściwa dawka infliksymabu – 3 mg/kg m.c.
Kavanaugh 2009	Kavanaugh, A. (2009). The Efficacy of Ustekinumab on the Articular and Dermatologic Manifestations of Psoriatic arthritis. <i>Current Rheumatology Reports</i> 11(4): 233-234.	Recenzja innej publikacji
Mease 2002	Mease, P. (2002). Psoriatic arthritis: The Role of Tnf Inhibition and the Effect of Its Inhibition with Etanercept. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 20(6 Suppl 28): S116-121.	Przegląd niesystematyczny
Prinz 2010	Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, Molta CT, Freundlich B. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 May;25(5):559-64.	Niewłaściwy komparator; porównanie dwóch dawek etanerceptu
Spadaro 2008	Spadaro, A., F. Ceccarelli, et al. (2008). Life-Table Analysis of Etanercept with or without Methotrexate in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 67(11): 1650-1651.	Niewłaściwy komparator; porównanie dwóch dawek etanerceptu
Torii 2010	Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>J Dermatol Sci</i> . 2010 Jul;59(1):40-9.	Niewłaściwe wskazanie; tylko część pacjentów ma ŁZS
de Groot 2012	de Groot M, Picavet DI, van Kuijk AW, Tak PP, Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin. <i>Dermatology</i> . 2012;225(4):298-303.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
van Kuijk 2009	van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, Wolbink G, de Groot M, de Rie MA, Zwinderman AH, Dijkmans BA, Tak PP. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Aug;68(8):1303-9.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
van Kuijk 2010	van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC, Sakkee N, Baeten DL, Gerlag DM, Tak PP. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie

	trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. PLoS One. 2010 Sep 3;5(9).	
Gottlieb 2009	Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunynetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009 Feb 21;373(9664):633-40.	Niewłaściwa dawka leku
Kavanaugh 2010	Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2385-92.	Niewłaściwa dawka leku, analiza wyłącznie jakości życia zw. ze zdrowiem

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo		Ustekinumab vs placebo	
	RAPID-PsA	Genovese 2007	ADEPT	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	*PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
Kryteria włączenia										
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aktywne średnie lub ciężkie ŁZS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zmiany łuszczycowe obecne na skórze lub łuszczycy w wywiadzie	+	+	+		+	+		+	+	+
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh	+	+				+	+	+	+	+
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ			+	+	+	+		+	+	+
Kryteria wykluczenia										
Miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania		+	+	+	+			+		
Wcześniejsze leczenie anty-TNF α	jeśli ≤ 1 to dozwolony, ale konieczny odpowiedni okres eliminacji leku. Niedozwolony przy pierwotnym braku odpowiedzi	+	+			+		+	+	†
Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje	+ (chyba że rozpoczęto)	+	+			pacjenci z uśpioną formą gruźlicy	+	+	+	+

* Ze względu na małą ilość danych w publikacji, wykorzystano informacje ze strony clinicaltrials.gov (nr badania NCT01009086).

† 50-60% pacjentów z założenia miało przyjmować wcześniej inhibitory TNF- α .

Kryterium	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo		Ustekinumab vs placebo	
	RAPID-PsA	Genovese 2007	ADEPT	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	*PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
	leczenie wcześniej niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania)					mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia				
Inne choroby przewlekłe lub zapalne	+	+						+	+	(inne choroby zapalne stawów)
Choroby demielinizacyjne w wywiadzie	+	+	+							
Nowotwór w wywiadzie	+	+						+		
Zmiany skórne inne niż łuszczykowe		+		+						

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania ŁZS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów w z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniejsze stosowanie [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]		
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh
Certalizumab vs placebo																	
RAPID-PsA	PLA, N=136	47,3 (11,1)	k: 79 (58,1)	7,9 (7,7)	9,0 (0,2-131,0)*	63,2	19,9 (14,7)	10,4 (7,6)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	59/136 (43)	19,1	54,4/ 44,1 [†]	1,4	84 (61,8)	dozwolone o ile podanie doustne (dawka ≤ 10 mg/dzień)	88 (64,7)
	CER 200, N=138	48,2 (12,3)	k: 74 (53,6)	9,6 (8,5)	7,0 (0,2-238,0)*	65,2	21,5 (15,3)	11,0 (8,8)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	-	22,5	44,2/ 52,9 [†]	1,5	88 (63,8)		99 (71,7)
	CER 400, N=135	47,1 (10,8)	k: 73 (54,1)	8,1 (8,3)	8,7 (0,1-87,0)*	56,3	19,6 (14,8)	10,5 (7,5)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	-	17,0	53,3/44,5 [†]	1,4	88 (65,2)		100 (74,1)
Adalimumab vs placebo																	
ADEPT	PLA, N=162	47,7 (11,3)	k: 73 (54,1)	9,2 (8,7)	1,4 (1,7)	43	25,8 (18,0)	14,3 (11,1)	12 tydzień 24 tydzień	po 12 (otrzymywali kortykosterydy lub LMPCh)	b.d.	wykluczone	b.d.	1,5 ±1,2	81 (50,0)	dozwolone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu /dzień)	0 [‡]
	ADA, N=151	50,4 (11,0)	m: 89 (54,9)	9,8 (8,3)	1,4 (2,1)	46	23,9 (17,3)	14,3 (12,2)	12 tydzień 24 tydzień	po 12 (otrzymywali kortykosterydy lub LMPCh)	b.d.	wykluczone	b.d.	1,5 ±1,2	77 (51,0)	dozwolone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg)	0 [‡]

* mediana (zakres);

[†] Odsetek pacjentów którzy przed rozpoczęciem badania otrzymywali 1 LMPCh / Odsetek pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania otrzymywali przynajmniej 2 LMPCh.

[‡] Niedozwolone inne niż MTX.

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania ŁZS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów w z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniejsze stosowanie [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]		
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh
Genovese 2007	PLA, N=49	47,7 (11,3)	m: 85 (56,3)	7,2 (7,0)	1,6 (1,7)	b.d.	29,3 (18,1)	18,4 (12,1)	12 tydzień	-	-	wykluczone	98	2,1 ± 1,3	23 (46,9)	prednizonu /dzień)	33 (67,3)
	ADA, N=51	50,4 (11,0)	m: 25 (51,0)	7,5 (7,0)	1,0 (1,0)	b.d.	25,3 (18,3)	18,2 (10,9)	12 tydzień	-	-	wykluczone	90,2	1,7 (0,9)	24 (47,1)	7,8 (dawka ekwiwalent na ≤ 10 mg prednizonu /dzień)	33 (64,7)
Etanercept vs placebo																	
Mease 2000	PLA, N=30	43,5 (24-63)*	m: 29 (56,8)	9,5 (1,0-30,0)*	-	63,3	-	-	12 tydzień	-	-	0 (0,0)	b.d.	2 (1-5)*	14 (46,6)	40	0 (0,0) †
	ETA, N=30	46,0 (30-70)*	m: 18 (60,0)	9,0 (1,0-31,0)*	-	63,3	-	-	12 tydzień	-	-	0 (0,0)	b.d.	1,5 (0-4)*	14 (46,6)	20	0 (0,0) †
Mease 2004	PLA, N=104	47,3 (21-73)*	m: 16 (53,3)	9,2	-	b.d.	≥3	≥3	12 tydzień 24 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	43 (41,3)	15	0 (0,0) †
	ETA, N=101	47,6 (18-76)*	m: 47 (45,1)	9,0	-	b.d.	≥3	≥3	12 tydzień 24 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	41 (42,0)	19	0 (0,0) †
Inflixymab vs placebo																	
IMPACT	PLA, n=52	45,2 (9,7)	m: 58 (57,0)	11,0 (6,6)	3,1 (3,8)	b.d.	20,4	14,7	16 tydzień	16 tydzień	50 (100)^^	b.d.	b.d.	b.d.	34 (65,4)	dozwolone przy podaniu doustnym	41 (79)
	IFX, N=52	45,7 (11,1)	k: 22 (42,3)	11,7 (9,8)	2,2 (2,7)	b.d.	23,7	14,6	16 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	24 (46,2)	(dawka ekwiwalent na ≤ 10 mg prednizonu	33 (63)

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania ŁZS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów w z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniejsze stosowanie [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]			
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh	
																		/dzień
IMPACT 2	PLA, n=100	46,5 (11,3)	k: 22 (42,3)	7,5 (7,8)	2,3 (3,4)	87	25,1	14,4	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	47	wykluczone	b.d.	b.d.	45 (45,0)	10	0 (0,0) †	
	IFX, N=100	47,1 (12,8)	k: 49 (49,0)	8,4 (7,2)	1,9 (2,1)	83	24,6	13,9	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	9	wykluczone	b.d.	b.d.	47 (47,0)	15	0 (0,0) †	
Golimumab vs placebo																		
GO-REVEAL	PLA, N=113	47 (10,6)	k: 29 (29,0)	7,6 (7,9)	1,3 (1,6)	69,9	21,9	13,4	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	51/113 (45)**	wykluczone	b.d.	b.d.	54 (47,7)	17	-0 (0,0) †	
	GOL 50 mg, N=146	45,7 (10,7)	m: 69 (61)	7,2 (6,8)	1,3 (1,6)	74,6	24	14,1	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	28/146 (28)***	wykluczone	b.d.	b.d.	71 (48,6)	13	-0 (0,0) †	
Ustekinumab vs placebo																		
PSUMMIT 1	PLA, N=206	48,0 (39,0 - 57,0)*	m: 89 (61)	3,6 (1,0-9,7)*	1,0 (0,6-1,9)*	70,9	22,0 (13,0-33,0)*	12,0 (8,0-19,0)*	24 tydzień	16 tydzień	58/206 (28)	b.d.	b.d.	b.d.	96 (46,6)	15,5	-	
	UST 45 mg, N=205	48,0 (39,0 - 55,0)*	m: 86 (59)	3,4 (1,2-9,2)*	1,0 (0,6-2,1)*	70,7	18,0 (12,0-28,0)*	10,0 (7,0-15,0)*	24 tydzień	16 tydzień	36/205 (17,6)	b.d.	b.d.	b.d.	99 (48,3)	17,6	-	
PSUMMIT 2	PLA, N = 104, w tym TNF-α naiwni N=42	48,0 (38,5 - 56,0)*	m:51 (49)	5,5 (2,3 - 12,2)*	8,5 (4,6 to 22,0)*	76,9	21,0 (11,0 - 30,0)*	11,0 (7,0 - 18,0)*	24 tydzień	16 tydzień	31/104 (30,0)	59,6	b.d.	b.d.	47,1	12,5	-0 (0,0) †	
	UST 45 mg, N=103, w tym TNF-α naiwni N=43	49,0 (40,0 - 56,0)*	m: 48 (46,6)	5,3 (2,3 - 12,2)*	13,0 (4,5 - 36,3)*	77,7	22,0 (15,0 - 33,0)*	12,0 (8,0 - 19,0)*	24 tydzień	16 tydzień	20/103 (19,4)	58,3	b.d.	b.d.	52,4	20,4	-0 (0,0) †	

** przejście do grupy golimumabu 50 mg; *** przejście do grupy golimumabu 100 mg; ^ N=135; ^^ 2 pacjentów uprzednio przerwało leczenie z powodu AE i wycofania zgody.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Certolizumab vs placebo			Adalimumab vs placebo				Etanercept vs placebo			
	RAPID-PsA			ADEPT		Genovese 2007		Mease 2000		Mease 2004	
	PLA	CER 200	CER 400	PLA	ADA	PLA	ADA	PLA	ETA	PLA	ETA
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	136	138	135	162	153	51	51	30	30	104	101
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	136	138	135	162	151	49	51	30	30	104	101
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	15 (11,0)	10 (7,2)	15 (11,1)	13 (8,0)	11 (7,2)	3 (6,1)	1 (1,9)	4 (13,3)	0 (0,0)	32 (30,7)	8 (7,9)
Przyczyna nieukończenia [n (%)]											
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pacjenci straceni z obserwacji	4 (2,9)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,6)	3 (1,9)	1 (2,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Działania niepożądane	2 (1,5)	4 (2,9)	7 (5,2)	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	3 (10,0)	0 (0,0)	23 (22,1)	5 (4,9)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	6 (4,4)	2 (1,4)	5 (3,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	3 (2,8)	1 (0,9)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	5 (3,0)	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,8)	1 (0,9)
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	4 (2,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

	Golimumab vs placebo			Infliksymab vs placebo				Ustekinumab vs placebo					
	GO-REVEAL			IMPACT		IMPACT 2		PSUMMIT 1			PSUMMIT 2		
	PLA	GOL 50	GOL 100	PLA	IFX	PLA	IFX	PLA	UST 45	UST 90	PLA	UST 45	UST 90
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	113	146	146	52	52	100	100	206	205	204	104	103	105
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	113	146	146	52	52	100	100	206	205	204	104	103	105
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	10/12 (8,8/10,6)	7/9 (4,7/6,2)	2/4 (1,3/2,7)	2 (3,8)*	3 (5,8)*	9/2 (9,0/2,0)^	12/1 (12/1,0)^	7 (3,4)#	3 (1,5)#	6 (2,9)#	18 (17,3)#	3 (2,9)#	9 (8,6)#
Przyczyna nieukończenia [n (%)]													
Brak efektu terapeutycznego	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (2,0/0,0)	0/1 (0,0/1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	6 (5,8)	1 (1,0)	4 (3,8)
Pacjenci straceni z obserwacji	4 (3,5)	2 (1,3)	2/4 (1,3/2,7)	0 (0,0)	1 (1,9)	1/0 (1,0/0,0)	2/0 (2,0/0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Działania niepożądane	2 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (3,8)	1/1 (1,1/1,1)	5/0 (5,0/0,0)	4 (1,9)	1 (0,5)	3 (1,5)	7 (6,7)	0 (0,0)	2 (1,9)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	1 (0,8)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	4 (3,8)	1 (1,0)	2 (1,9)
Decyzja lekarza/złamanie protokołu	(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (2,0/0,0)	1/0 (1,0/0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zgon	3/5 (2,6/4,4)	3/5 (2,0/3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/1 (3,0/1,0)	4/0 (4,0/0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,9)

* Faza pierwsza badania – przed skrzyżowaniem; ^ Spośród 100 pacjentów przypisanych do każdej z grup, w grupie placebo 47 pacjentów rozpoczęło w 16. tygodniu wczesną ucieczkę, a w grupie infliksymabu – 9 pacjentów – dane dla tych pacjentów podano po prawej stronie ukośnika, a dla pozostałych – po lewej; # do 16. tygodnia.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	
	RAPID-PSA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT	IMPACT 2	GO-REVEAL	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
Odpowiedź ACR20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+ (tylko dla ogólnej populacji)
Odpowiedź ACR70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+ (tylko dla ogólnej populacji)
Odpowiedź PsARC	+	+	+	+	+	+	+	+		
Odpowiedź PASI50	+	+				+	+	+		
Odpowiedź PASI75	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PASI90	+	+				+	+	+		+ (tylko dla ogólnej populacji)
HAQ/HAQ-DI	+	+	+	+	+	+	+	+	+ (mediana)	+ (mediana)

Punkt końcowy	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	
	RAPID-PSA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT	IMPACT 2	GO-REVEAL	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
SF-36		+	+		+		+	+	+	+
Ocena stanu przyczepów ścięgnistych i stawów międzypaliczkowych	+	+	+			+	+	+	+	+
Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza			+	+		+	+			
DLQI		+	+						+	+
DAS 28						+		+	+	+
Inne	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	(obserwacje radiograficzne, PASI 90, mNAPSI)	(obserwacje radiograficzne, PASI90, FACIT-F)	(FACIT-F)	(sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych i	(obserwacje radiograficzne)	(PASI 90, CRP/OB, ilość spuchniętych i bolesnych stawów)	(sztywność poranna stawów, dodatkowa ocena kluczowych	(NAPSI, sztywność poranna stawów, PASI90, ocena	(BASDAI)	(BASDAI, FACIT-F)

Punkt końcowy	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	
	RAPID-PSA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT	IMPACT 2	GO-REVEAL	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
				spuchniętych stawów)			zmian skórnych, ilość spuchniętych i bolesnych stawów)	kluczowych zmian skórnych)		

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo	
	RAPID-PsA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby.	Jednośrodkowe randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby.	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby.
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	92 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania, Brazylia, Argentyna, Meksyk)	50 ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania)	16 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych	1 ośrodek (Stany Zjednoczone)	17 ośrodków (ze Stanów Zjednoczonych, Kanady)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	409/409/409	315/313/313	102/100/100	60/60/60	205/205/205
Czas obserwacji	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	12 tyg. (obserwacja podstawowa)	12 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)
Populacja	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie) pomimo leczenia LMPCh	Pacjenci z średnim lub ciężkim ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy), nieodpowiadający na leczenie NLPZ	Pacjenci z średnim lub ciężkim ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, aktywna łuszczyca w wywiadzie) pomimo leczenia LMPCh	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia NLPZ	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, obecność zmian łuszczykowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia NLPZ
Porównywane interwencje	certolizumab pegol 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie (n=138) lub 400 mg co 4 tygodnie (n=135), placebo co 2 tygodnie (n=136)	adalimumab 40 mg co 2 tyg. (N=153), placebo co 2 tyg. (N=162)	adalimumab 40 mg co 2 tyg. (n=51), placebo co 2 tyg. (n=51)	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=30), placebo 2 razy w tygodniu (n=30)	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=101), placebo 2 razy w tygodniu (n=104)
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany

Badanie	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo	
	RAPID-PsA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, UCB Pharma	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Immunex Corporation	Opisany, Immunex Corporation
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej 1 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność certolizumabu pegol niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo

Badanie	Golimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo		Ustekinumab vs placebo	
	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Skrzyżowane	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	58 ośrodków (18 ze Stanów Zjednoczonych, 18 z Kanady i 22 z Europy)	9 ośrodków (Stany Zjednoczone i Kanada)	36 ośrodków (19 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Europie, 8 w Kanadzie)	104 ośrodki (Australia, Austria, Kanada, Finlandia, Niemcy, Węgry, Litwa, Łotwa, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany	71 ośrodków (Ameryka Północna i Europa)

Badanie	Golimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo		Ustekinumab vs placebo	
	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2
				Zjednoczone)	
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	405/405/405	104/104/103	200/200/247*	615/615/614	312/312/311
Czas obserwacji	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	15 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	24tyg. (obserwacja podstawowa)	24tyg. (obserwacja podstawowa)
Populacja	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, ujemny czynnik reumatoidalny, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym obwodowym zapaleniem wielostawowym (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, ESR≥28 mm/h, poziom CRP ≥15 mg/l, poranna sztywność stawów ≥ 45 minut, ujemny czynnik reumatoidalny) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, CRP ≥15 mg/l i/lub poranna sztywność stawów ≥ 45 minut, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, CRP ≥15 mg/l, łuszczyca) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, CRP ≥6 mg/l, łuszczyca) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ
Porównywane interwencje	golimumab 50 mg co 4 tygodnie (N=146) golimumab 100 mg co 4 tygodnie (N=146), placebo 4 tygodnie (N=113)	infliksymab 5 mg/kg (n=52) placebo (n=52) w tygodniu 0, 2, 6 i 14	infliksymab 5 mg/kg (n=100) placebo (n=100) w tygodniu 0, 2, 6 oraz dawki podtrzymujące w tygodniu 14 i 22	ustekinumab 45 mg (n=205) ustekinumab 90 mg (n=204) placebo (n=206) w tygodniu 0, 4, a następnie co 12 tygodni	ustekinumab 45 mg (n=205) ustekinumab 90 mg (n=204) placebo (n=206) w tygodniu 0, 4, a następnie co 12 tygodni
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, Centocor Research and Development, Inc. i Schering-Plough	Opisany, Centocor Inc. i Schering-Plough Research Institute	Opisany, Centocor Inc. i Schering-Plough	Opisany, Janssen Research & Development	Opisany, Janssen Research & Development, LLC

* Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na liczącej 97 osób grupie placebo oraz na liczącej 150 osób grupie złożonej z pacjentów którzy zostali przydzielili do grupy infliksymabu, tych, którzy skorzystali z early escape w 16 tygodniu oraz którzy przez pomyłkę otrzymali infliksymab

Badanie	Golimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo		Ustekinumab vs placebo		
	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2	PSUMMIT 1	PSUMMIT 2	
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu 50 i 100 mg niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność ustekinumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność ustekinumabu niż placebo	

Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji†	Zaślepienie badaczy i badanych†	Zaślepienie oceny efektów†	Niekompletne dane zaadresowane*	Selektywne raportowanie*	Ogólne ryzyko błędu systematycznego†
Certolizumab vs placebo							
RAPID-PsA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Adalimumab vs placebo							
ADEPT	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie‡	nieznane
Genovese 2007	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Etanercept vs placebo							
Mease 2000	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane
Mease 2004	nieznane	nieznane	niskie	niskie	wysokie	niskie‡	wysokie
Infliksymab vs placebo							
IMPACT	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

* niskie/wysokie ryzyko błędu systematycznego.

† niskie/wysokie/nieznane ryzyko błędu systematycznego.

‡ Opis niektórych wyników w tekście bez podania dokładnych wartości.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji [†]	Zaślepienie badaczy i badanych [†]	Zaślepienie oceny efektów [†]	Niekompletne dane zaadresowane*	Selektywne raportowanie*	Ogólne ryzyko błędu systematycznego [†]
IMPACT 2	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Golimumab vs placebo							
GO-REVEAL	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ustekinumab vs placebo							
PSUMMIT 1	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PSUMMIT 2	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i badanych
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako zaślepienie, ale nieznaną metodą zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego
 - badanie niez zaślepienie, zaślepienie niepoprawnie lub brak danych na temat zaślepienia – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego

- ocena efektów opisana jako zaślepiena, ale nieznaną metodą zaślepienia – nieznaną ryzyko błędów systematycznych
- ocena efektów niez zaślepiena, zaślepiena niepoprawnie lub brak danych na temat zaślepienia – wysokie ryzyko błędów systematycznych
- Niekompletne dane zaadresowane
 - utrata z obserwacji nie zmieniająca wyniku porównania lub istotności statystycznej – niskie ryzyko błędów systematycznych
 - utrata z obserwacji potencjalnie zmieniająca wynik porównania lub istotności statystycznej – wysokie ryzyko błędów systematycznych
- Selektowne raportowanie
 - raportowanie wyników dla wszystkich zadeklarowanych w projekcie badania punktów końcowych - niskie ryzyko błędów systematycznych
 - brak wyników dla jednego lub więcej punktów końcowych deklarowanych w projekcie badania – wysokie ryzyko błędów systematycznych
- Ogólna jakość*
 - niskie ryzyko błędów systematycznych dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędów systematycznych
 - niejasne ryzyko błędów dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznaną ryzyko błędów
 - wysokie ryzyko błędów dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędów

* Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

Aneks 10. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 126. Randomizowane badania kliniczne dotyczące certolizumabu pegol, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Zidentyfikowane publikacje
NCT01087788	Certolizumab Pegol in Subjects With Adult Onset Active and Progressive Psoriatic Arthritis	Biological: CZP 200 mg Q2W Biological: CZP 400 mg Q4W	Placebo	Brak, wg informacji na stronie badanie trwa nadal	Mease PJ et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696 Ann Rheum Dis published online August 13, 2013

Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Europejskiej Agencji do spraw Leków, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cimzia (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: zakażenia bakteryjne, w tym ropnie, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, brodawczak i grypa), zaburzenia eozynofilowe, leukopenia, nudności, bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak drętwienie, mrowienie, pieczenie), nadciśnienie, zapalenie wątroby, w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból, astenia (osłabienie), świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Preparatu Cimzia nie należy stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość na certolizumab pegol lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.⁴²

URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

FDA/MedWatch

W listopadzie 2012 roku amerykańska agencja Food and Drug Administration wydała informację dotyczącą bezpieczeństwa preparatu certolizumabu wskazującą na zwiększone ryzyko występowania **nowotworów skóry** i zalecającą okresowe badanie skóry u wszystkich pacjentów przyjmujących certolizumab, a w szczególności tych z czynnikami ryzyka nowotworów skóry.⁴³

W październiku 2012 FDA wskazała w wydanym komunikacie na fakt, iż stosowanie blokerów TNF, w tym preparatu Cimzia, jest związane z **reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)** u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach reaktywacja HBV występująca w czasie terapii blokerami TNF była krytyczna. Większość tego typu zdarzeń wystąpiła u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki hamujące układ odpornościowy, co również może przyczynić się do reaktywacji HBV. Należy zbadać pacjentów na obecność zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali

pozytywny wynik testu na zakażenie HBV, zalecana jest konsultacja z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV terapią przeciwwirusową w połączeniu z leczeniem blokerem TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. Pacjenci, którzy są nosicielami wirusa HBV i wymagają leczenia preparatem Cimzia powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia HBV w czasie trwania całej terapii i przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii. W przypadku pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy przerwać leczenie preparatem Cimzia i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe oraz właściwe leczenie wspomagające. Bezpieczeństwo wznowienia terapii lekiem blokującym TNF po kontrolowanej reaktywacji HBV nie jest znane. Dlatego należy dobrze rozważyć wznowienie podawania preparatu Cimzia w tej sytuacji oraz uważnie monitorować pacjentów.⁴³

W kwietniu 2009 roku Agencja wydała ostrzeżenie na temat ryzyka **poważnych infekcji** w przypadku preparatu Cimzia do wstrzykiwań. Wg FDA, pacjenci leczeni preparatem Cimzia mają zwiększone ryzyko rozwinięcia poważnych infekcji obejmujących różne układy narządów oraz miejsca, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. Pacjenci leczeni preparatem Cimzia mogą otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem żywych lub żywych atenuowanych. Nie są dostępne dane na temat odpowiedzi na żywe szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia.⁴⁴

Ponadto, w listopadzie 2009 roku FDA ogłosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF odnotowano **nowotwory złośliwe**, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.⁴⁵

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa adalimumabu pod względem występowania **neuroendokrynnego raka skóry**, w którym autorzy odwołują się również do danych dotyczących certolizumabu pegol. Wskazują, że w dniu 10 stycznia 2012 roku w bazie Uppsala Monitoring Centre WHO odnaleziono jeden raport dotyczący przypadku neuroendokrynnego raka skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 7 raportów dla adalimumabu, 14 dla etanerceptu, 10 dla

infliksymabu i 0 dla golimumabu). Na dzień 23 listopada 2011 roku w bazie Eudravigilance odnaleziono 2 raporty dotyczące przypadków neuroendokrynnego raka skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 8 raportów dla adalimumabu, 12 dla etanerceptu, 18 dla infliksymabu i 0 dla golimumabu).⁴⁶

MHRA

Na stronie internetowej MHRA nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

DrugLib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

Gezondheidsraad

Na stronie internetowej holenderskiej Gezondheidsraad nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa preparatu certolizumabu pegol.

Aneks 12. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności certolizumabu pegol (GRADE)

Certolizumab vs placebo

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 - 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	33/136	2,39 (1,72; 3,32)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							70/135		2,14 (1,52; 3,00)		
							150/273		2,26 (1,65; 3,11)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	32/136	2,71 (1,95; 3,76)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							76/135		2,39 (1,71; 3,35)		
							164/273		2,55 (1,86; 3,51)		
Odpowiedź ACR50 - 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	15/136	3,29 (1,94; 5,56)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		2,96 (1,73; 5,05)		
							94/273		3,12 (1,88; 5,17)		
Odpowiedź ACR50 - 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	17/136	3,54 (2,18; 5,73)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		3,20 (1,96; 5,23)		
							115/273		3,37 (2,11; 5,37)		
Odpowiedź ACR70 - 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	4/136	8,38 (3,06; 22,97)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							17/135		4,28 (1,48; 12,39)		
							51/273		6,35 (2,34; 17,21)		
Odpowiedź ACR70 - 24 tydzień											
1 (RCT)	brak	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobser-	brak	39/138	6/136	6,41 (2,80; 14,64)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

	ograniczeń				wowano		32/135		5,37 (2,32; 12,43)		
							71/273		5,89 (2,63; 13,22)		
PsARC – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	52/136	1,91 (1,51; 2,42)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							89/135		1,72 (1,35; 2,20)		
							190/273		1,82 (1,45; 2,29)		
PsARC – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	45/136	2,37 (1,83; 3,05)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							104/135		2,33 (1,80; 3,01)		
							212/273		2,35 (1,83; 3,01)		
PASI50 -12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	23/86	2,58 (1,77; 3,75)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							48/76		2,36 (1,60; 3,49)		
							110/166		2,48 (1,72; 3,57)		
PASI 50 -24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	24/86	2,67 (1,86; 3,83)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							55/76		2,59 (1,80; 3,74)		
							122/166		2,63 (1,85; 3,74)		
PASI 75 -12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	12/86	3,34 (1,89; 5,91)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							36/76		3,39 (1,91; 6,04)		
							78/166		3,37 (1,94; 5,83)		
PASI 75 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	13/86	4,12 (2,43; 6,97)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							46/76		4,00 (2,35; 6,82)		
							102/166		4,06 (2,43; 6,80)		
PASI 90 – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	4/86	4,78 (1,70; 13,41)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							15/76		4,24 (1,47; 12,23)		
							35/116		4,53 (1,67; 12,34)		
PASI 90 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	5/86	8,03 (3,33; 19,33)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							27/76		6,11 (2,48; 15,07)		

							69/166		7,15 (3,00; 17,06)		
HAQ-DI 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	136/ -0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		-0,23 (-0,33; -0,13)		
							273/-0,42 (0,56)		-0,26 (-0,36; -0,16)		
HAQ-DI 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	136/ -0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		-0,26 (-0,38; -0,14)		
							273/-0,48 (0,66)		-0,31 (-0,43; -0,19)		
Zdarzenia niepożądane ogółem											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	94/138	92/136	1,01 (0,86; 1,19)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							96/135		1,05 (0,90; 1,23)		
							190/273		1,03 (0,89; 1,18)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	6/136	1,31 (0,47; 3,69)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							13/135		2,18 (0,85; 5,57)		
							21/273		1,74 (0,72; 4,22)		
Infekcje											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	60/138	52/136	1,14 (0,85; 1,51)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		1,05 (0,78; 1,41)		
							114/273		1,09 (0,85; 1,41)		

Certolizumab vs adalimumab

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 tygodni											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	108/202	0,70 (0,38; 1,27)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							70/135		0,63 (0,34; 1,14)		
							150/273		0,66 (0,37; 1,19)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tygodni											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	86/151	0,71 (0,42; 1,18)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							76/135		0,62 (0,37; 1,05)		
							164/273		0,66 (0,40; 1,10)		
Odpowiedź ACR50 – 12 tygodni											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	67/202	0,33 (0,13; 0,82)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		0,30 (0,12; 0,74)		
							94/273		0,31 (0,13; 0,77)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tygodni											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	59/151	0,56 (0,25; 1,24)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,51 (0,23; 1,13)		
							115/273		0,53 (0,24; 1,17)		
Odpowiedź ACR70 – 12 tygodni											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	37/202	0,53 (0,11; 2,68)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,27 (0,05; 1,42)		
							51/273		0,40 (0,08; 2,02)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tygodni											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	35/151	0,34 (0,07; 1,75)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		0,29 (0,06; 1,47)		
							71/273		0,31 (0,06; 1,59)		

* W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań do adalimumabu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznane;

PsARC – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	121/202	0,61 (0,28; 1,34)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							89/135		0,55 (0,25; 1,21)		
							190/273		0,58 (0,27; 1,27)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	91/151	0,90 (0,60; 1,34)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							104/135		0,88 (0,59; 1,32)		
							212/273		0,89 (0,60; 1,33)		
PASI 50 – 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	50/69	0,52 (0,26; 1,04)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		0,47 (0,23; 0,96)		
							110/166		0,5 (0,25; 0,99)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	52/69	0,41 (0,19; 0,88)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,4 (0,19; 0,85)		
							122/166		0,4 (0,19; 0,86)		
PASI 75 – 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	34/69	0,29 (0,08; 1,05)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,3 (0,08; 1,07)		
							78/166		0,3 (0,08; 1,05)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	41/49	0,10 (0,01; 0,76)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,10 (0,01; 0,74)		
							102/166		0,10 (0,01; 0,75)		
PASI 90 – 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	21/69	0,11 (0,01; 2,16)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							15/76		0,10 (0,01; 1,94)		
							34/166		0,11 (0,01; 2,03)		
PASI 90 – 24 tydzień											

* Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	29/69	0,14 (0,01; 2,50)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							27/74		0,10 (0,01; 1,92)		
							69/166		0,12 (0,01; 2,22)		
HAQ-DI 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,39 (0,47)		0,04 (-0,09; 0,17)		
							273/-0,42 (0,56)		0,01 (-0,12; 0,14)		
HAQ-DI 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	151/-0,4 (0,5)	-0,05 (-0,21; 0,11)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,43 (0,54)		0,04 (-0,12; 0,20)		
							273/-0,48 (0,66)		-0,01 (-0,17; 0,15)		
Zdarzenia niepożądane ogółem											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	94/138	27/51	1,51 (1,08; 2,10)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							96/135		1,57 (1,13; 2,18)		
							190/273		1,54 (1,12; 2,12)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	6/202	1,87 (0,44; 8,00)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							13/135		3,11 (0,78; 12,51)		
							21/273		2,49 (0,64; 9,62)		
Infekcje											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	60/138	16/51	0,67 (0,31; 1,45)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							54/135		0,61 (0,28; 1,34)		
							144/273		0,64 (0,30; 1,37)		

Certolizumab vs etanercept

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 - 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	82/131	0,58 (0,34; 0,99)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							70/135		0,52 (0,3; 0,89)		
							150/273		0,54 (0,32; 0,93)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	58/101	0,95 (0,56; 1,62)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							76/135		0,84 (0,49; 1,44)		
							164/273		0,9 (0,53; 1,52)		
Odpowiedź ACR50 - 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	52/131	0,31 (0,11; 0,88)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		0,28 (0,10; 0,80)		
							94/273		0,3 (0,11; 0,83)		
Odpowiedź ACR50 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	42/101	0,41 (0,15; 1,12)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,37 (0,13; 1,02)		
							115/273		0,39 (0,14; 1,06)		
Odpowiedź ACR70 - 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	15/131	0,57 (0,06; 5,40)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,29 (0,03; 2,83)		
							51/273		0,43 (0,05; 4,07)		
Odpowiedź ACR70 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	8/101	2,33 (0,50; 10,86)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		1,95 (0,42; 9,16)		

* W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań dla etanerceptu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznanne.

	*						71/273		2,14 (0,46; 9,88)		
PsARC – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	99/131	0,71 (0,44; 1,14)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							89/135		0,64 (0,40; 1,03)		
							190/273		0,68 (0,42; 1,09)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	71/101	0,78 (0,49; 1,22)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							104/135		0,76 (0,49; 1,20)		
							212/273		0,77 (0,49; 1,21)		
PASI 50 – 12 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	7/19	1,47 (0,48; 4,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		1,35 (0,44; 4,14)		
							110/166		1,42 (0,46; 4,32)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	68/90	31/66	1,01 (0,50; 2,02)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,98 (0,49; 1,97)		
							122/166		0,99 (0,50; 1,98)		
PASI 75 – 12 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	5/19	0,30 (0,02; 5,44)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,31 (0,02; 5,52)		
							78/166		0,31 (0,02; 5,46)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	15/66	0,58 (0,13; 2,69)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,57 (0,12; 2,62)		
							102/166		0,58 (0,13; 2,64)		
HAQ-DI – 12 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	101/-0,59 (1,7)	0,23 (-0,13; 0,59)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		0,29 (-0,06; 0,64)		
							273/-0,42 (0,56)		0,26 (-0,09; 0,61)		
HAQ-DI – 24 tydzień											

2 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	101/-0,60 (1,5)	0,18 (-0,14; 0,50)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		0,27 (-0,04; 0,58)		
							273/-0,48 (0,66)		0,22 (-0,09; 0,53)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
3 (RCT)	istotne ograniczenia *	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	4/131	0,70 (0,02; 22,02)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							13/135		1,17 (0,04; 35,71)		
							21/273		0,94 (0,03; 28,08)		

Wyniki dla punktów końcowych związanych z odpowiedziami PASI 90, zdarzeniami niepożądanymi ogółem i infekcjami nie były oceniane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych lub sposób ich przedstawienia nie pozwala na porównanie.

Certolizumab vs infliksymab – 12. – 16. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	92/152	0,42 (0,23; 0,75)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							70/135		0,37 (0,21; 0,68)		
							150/273		0,40 (0,22; 0,70)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	54/100	0,80 (0,45; 1,44)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							76/135		0,71 (0,39; 1,28)		
							164/273		0,75 (0,42; 1,35)		

* W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań dla infliksymabu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznane; ^ Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

Odpowiedź ACR50 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	60/152	0,22 (0,07; 0,73)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							44/135		0,20 (0,06; 0,66)		
							94/273		0,21 (0,07; 0,68)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	41/100	0,35 (0,11; 1,04)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							54/135		0,31 (0,1; 0,94)		
							115/273		0,33 (0,11; 0,98)		
Odpowiedź ACR70 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	30/152	0,44 (0,06; 2,96)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,22 (0,03; 1,56)		
							51/273		0,33 (0,05; 2,23)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	27/100	0,47 (0,09; 2,43)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		0,40 (0,08; 2,05)		
							71/273		0,44 (0,09; 2,21)		
PsARC – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	116/152	0,63 (0,43; 0,91)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							89/135		0,57 (0,39; 0,83)		
							190/273		0,60 (0,42; 0,87)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	70/100	0,83 (0,54; 1,27)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							104/135		0,82 (0,53; 1,25)		
							212/273		0,82 (0,54; 1,26)		
PASI 50 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	90/105	0,27 (0,12; 0,58)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		0,24 (0,11; 0,53)		
							110/166		0,26 (0,12; 0,55)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	62/83	0,29 (0,13; 0,64)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,28 (0,12; 0,63)		
							122/166		0,28 (0,13; 0,63)		
PASI 75 – 12- 16 tydzień											

3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	68/105	0,12 (0,03; 0,48)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,13 (0,03; 0,49)		
							78/166		0,12 (0,03; 0,48)		
PASI 75 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	50/83	0,08 (0,01; 0,60)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,08 (0,01; 0,58)		
							102/166		0,08 (0,01; 0,59)		
PASI 90 - 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	42/105	0,15 (0,02; 1,42)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							15/76		0,14 (0,01; 1,27)		
							35/166		0,15 (0,02; 1,32)		
PASI 90 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	32/83	0,12 (0,01; 2,17)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							27/76		0,09 (0,00; 1,66)		
							69/166		0,1 (0,01; 1,93)		
HAQ-DI 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	152/-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,39 (0,47)		0,39 (0,29; 0,49)		
							273/-0,42 (0,56)		0,36 (0,26; 0,46)		
HAQ-DI 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	100/-0,51 (0,3)	0,31 (0,19; 0,55)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,43 (0,54)		0,46 (0,28; 0,64)		

							273/-0,48 (0,66)		0,41 (0,23; 0,59)		
Zdarzenia niepożądane ogółem											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	94/138	38/52	0,89 (0,66; 1,22)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							96/135		0,93 (0,68; 1,26)		
							190/273		0,91 (0,68; 1,23)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
2 (RCT)	brak ograniczeń*	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	1/52	1,34 (0,07; 25,66)	wysoka (6)	⊕○○○
							13/135		2,22 (0,12; 41,43)		
							21/273		1,78 (0,10; 32,50)		

Punkt końcowy „infekcje” nie był oceniany w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

Certolizumab vs golimumab – 12. - 14. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	74/146	0,42 (0,21; 0,84)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							70/135		0,37 (0,19; 0,75)		
							150/273		0,39 (0,2; 0,79)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	brak	nie dotyczy	brak	istotny	nie zaobser-	brak	88/138	76/146	0,65 (0,35; 1,19)	krytyczna	⊕⊕⊕○

* Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

	ograniczeń		różnic		wowano		76/135 164/273		0,57 (0,31; 1,05) 0,61 (0,33; 1,11)	(9)	
Odpowiedź ACR50 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138 44/135 94/273	49/146	0,17 (0,04; 0,77) 0,16 (0,04; 0,69) 0,16 (0,04; 0,72)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138 54/135 115/273	45/146	0,51 (0,18; 1,40) 0,46 (0,17; 1,27) 0,48 (0,18; 1,32)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Odpowiedź ACR70 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138 17/135 51/273	16/146	1,35 (0,23; 7,92) 0,69 (0,11; 4,17) 1,03 (0,18; 5,97)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138 32/135 71/273	25/146	0,66 (0,13; 3,43) 0,56 (0,11; 2,89) 0,61 (0,12; 3,12)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
PsARC – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138 89/135 190/273	107/146	0,55 (0,36; 0,86) 0,50 (0,32; 0,78) 0,53 (0,34; 0,81)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕○
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138 104/135 212/273	102/146	0,99 (0,67; 1,48) 0,97 (0,65; 1,45) 0,98 (0,66; 1,46)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕○
PASI 50 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90 48/76 110/166	63/106	0,42 (0,18; 0,94) 0,38 (0,17; 0,86) 0,40 (0,18; 0,90)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak	nie dotyczy	brak	istotny	nie zaobser-	brak	67/90	77/102	0,29 (0,12; 0,68)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○

	ograniczeń		różnic		wowano		55/76 122/166		0,28 (0,12; 0,66) 0,29 (0,12; 0,67)		
PASI 75 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	44/109	0,21 (0,05; 0,94)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							36/76		0,21 (0,05; 0,96)		
							78/166		0,21 (0,05; 0,94)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	57/102	0,10 (0,01; 0,76)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							46/76		0,10 (0,01; 0,74)		
							102/166		0,10 (0,01; 0,75)		
PASI 90 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	22/106	0,15 (0,01; 3,00)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							15/76		0,14 (0,01; 2,68)		
							35/166		0,15 (0,01; 2,81)		
PASI 90 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	33/102	0,17 (0,01; 3,07)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							27/76		0,13 (0,01; 2,35)		
							69/166		0,15 (0,01; 2,72)		
HAQ-DI 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	146/ -0,31 (0,50)	-0,02 (-0,18; 0,14)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		0,04 (-0,12; 0,2)		
							273/-0,42 (0,56)		0,01 (-0,15; 0,17)		
HAQ-DI 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	146/ -0,33 (0,55)	-0,01 (-0,19; 0,17)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		0,08 (-0,10; 0,26)		
							273/-0,48 (0,66)		0,03 (-0,15; 0,21)		
Zdarzenia niepożądane ogółem											
2 (RCT)	brak	nie dotyczy	brak	istotny	nie zaobser-	brak	94/138	99/146	0,89 (0,69; 1,13)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○

	ograniczeń		różnic		wowano		96/135		0,92 (0,72; 1,17)		
							190/273		0,90 (0,72; 1,14)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	3/146	3,97 (0,75; 21,11)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							13/135		6,61 (1,31; 33,28)		
							21/273		5,27 (1,08; 25,73)		
Infekcje											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	60/138	48/146	0,83 (0,5; 1,36)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,76 (0,46; 1,25)		
							114/273		0,79 (0,49; 1,27)		

Certolizumab vs ustekinumab – 24. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń / liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
3 (RCT)	Istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	110/248	1,46 (0,96; 2,22)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							76/135		1,28 (0,84; 1,97)		
							164/273		1,37 (0,91; 2,07)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	51/205	1,24 (0,62; 2,49)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		1,12 (0,56; 2,27)		
							115/273		1,18 (0,6; 2,35)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	25/205	1,28 (0,36; 4,47)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							32/135		1,07 (0,3; 3,77)		
							71/273		1,17 (0,34; 4,05)		
PASI 75 - 24 tydzień											
3	Istotne	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobser-	brak	56/90	104/181	0,77 (0,39; 1,54)	wysoka	⊕⊕⊕○

(RCT)	ograniczenia				wowano		46/76		0,75 (0,38; 1,5)	(6)	
							102/166		0,76 (0,39; 1,51)		
Zdarzenia niepożądane ogółem											
3 (RCT)	Istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	94/138	184/308	0,92 (0,74; 1,13)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							96/135		0,95 (0,78; 1,17)		
							190/273		0,94 (0,77; 1,14)		
Poważne zdarzenia niepożądane											
3 (RCT)	Istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	8/138	6/308	2,85 (0,17; 48,67)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							13/135		4,74 (0,29; 78,48)		
							21/273		3,78 (0,23; 61,51)		
Infekcje											
3 (RCT)	Istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	60/138	97/308	0,9 (0,61; 1,32)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,83 (0,56; 1,22)		
							114/273		0,86 (0,6; 1,23)		

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie raportowano żadnych punktów końcowych z 12. tygodnia leczenia. Punkty końcowe związane z odpowiedzią PsARC, PASI 50, PASI 90, HAQ-DI również nie były oceniane lub wyniki były opublikowane w formie uniemożliwiającej włączenie do analizy skuteczności klinicznej.

Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań

wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)
--------------	-------------	------------------------------	---------------------------------

Ograniczenia metodyki badań

	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2

Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Aneks 14. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania

Tabela 127. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nazwa programu lekowego	Poziom odpłatności
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4363,63	4363,63	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1663,58	1508,22	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2219,49	1508,22	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1508,22	1508,22	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	2097,9	2097,9	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań	4 amp.-strz. (+8gazik.z	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5,	bezpłatne

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

	w ampułko- strzykawce, 50 mg	alkoh.)					M 07.1, M 07.2, M 07.3)	
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp- strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	2097,9	2097,9	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne

Aneks 15. Bezpieczeństwo leczenia - porównania bezpośrednie

Certolizumab vs placebo

Tabela 128. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	94 (68,1)	136	92 (67,6)	1,01 (0,86; 1,19)
	400 mg	135	96 (71,1)	136	92 (67,6)	1,05 (0,90; 1,23)
	200 mg+400 mg	273	190 (69,6)	136	92 (67,6)	1,03 (0,89; 1,18)

Tabela 129. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	8 (5,8)	136	6 (4,4)	1,31 (0,47; 3,69)
	400 mg	135	13 (9,6)	136	6 (4,4)	2,18 (0,85; 5,57)
	200 mg+400 mg	273	21 (7,6)	136	6 (4,4)	1,74 (0,72; 4,22)

Tabela 130. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	4 (2,9)	136	2 (1,5)	1,97 (0,37; 10,58)
	400 mg	135	6 (4,4)	136	2 (1,5)	3,02 (0,62; 14,71)
	200 mg+400 mg	273	10 (3,7)	136	2 (1,5)	2,49 (0,55; 11,21)

Tabela 131. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	39 (28,3)	136	37 (27,2)	1,04 (0,71; 1,52)

	400 mg	135	41 (30,4)	136	37 (27,2)	1,12 (0,77; 1,62)
	200 mg+400 mg	273	80 (29,3)	136	37 (27,2)	1,08 (0,77; 1,50)

Tabela 132. Infekcje – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	60 (43,5)	136	52 (38,2)	1,14 (0,85; 1,51)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	52 (38,2)	1,05 (0,78; 1,41)
	200 mg+400 mg	273	114 (41,8)	136	52 (38,2)	1,09 (0,85; 1,41)

Tabela 133. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	2 (1,4)	136	1 (0,7)	1,97 (0,18; 21,48)
	400 mg	135	2 (1,5)	136	1 (0,7)	2,01 (0,18; 21,96)
	200 mg+400 mg	273	4 (1,5)	136	1 (0,7)	1,99 (0,22; 17,66)

Tabela 134. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-PsA	200 mg	138	38 (27,5)	136	21 (15,4)	1,78 (1,11; 2,87)	8,27 (4,6; 40,3)
	400 mg	135	38 (28,1)	136	21 (15,4)	1,82 (1,13; 2,94)	7,87 (4,5; 33,5)
	200 mg+400 mg	273	76 (27,8)	136	21 (15,4)	1,80 (1,16; 2,79)	8,07 (4,9; 23,1)

Adalimumab vs placebo

Tabela 135. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Genovese 2007	51	27 (52,9)	49	39 (79,6)	0,67 (0,50; 0,89)	3,8 (2,5; 11,4)

Tabela 136. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	151	5 (3,3)	162	7 (4,3)	0,77 (0,25; 2,36)
Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	2 (4,1)	0,48 (0,04; 5,13)
Metaanaliza (fixed model)					0,70 (0,25; 1,93)

Rysunek 21. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Tabela 137. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	153	3 (2,0)	162	1 (0,6)	3,18 (0,33; 30,21)
Genovese 2007	51	2 (3,9)	51	1 (2,0)	2,00 (0,19; 21,37)
Metaanaliza (fixed model)					2,58 (0,51; 13,08)

Rysunek 22. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.

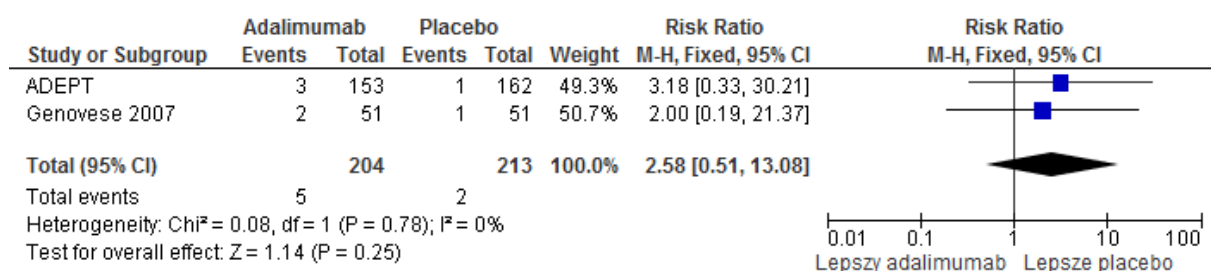


Tabela 138. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007 [^]	51	14* (27,5)	49	14* (28,6)	0,96 (0,51; 1,80)

* wyliczone z procentów; [^]do 12. tygodnia.

Tabela 139. Infekcje – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007 [^]	51	16* (31,4)	49	9* (18,4)	1,71 (0,83; 3,50)

* wyliczone z procentów – niezgodność z odsetkami podanymi w publikacji (32,7% i 17,6%); [^]do 12. tygodnia.

Tabela 140. Poważne infekcje – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007	51	0 (0,0)	49	1 (2,0)	0,32 (0,01; 7,68)

Tabela 141. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	151	19 (12,6)	162	24 (14,8)	0,85 (0,49; 1,49)
Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	4 (8,2)	1,68 (0,52; 5,39)
Metaanaliza (fixed model)					0,97 (0,59; 1,61)

Rysunek 23. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Etanercept vs placebo

Tabela 142. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2000	30	0 (0,0)	30	1 (3,3)	0,33 (0,01; 7,87)
Mease 2004	101	4 (4,0)	104	0 (0,0)	9,26 (0,51; 169,90)
Metaanaliza (random model)					1,86 (0,07; 49,92)

Rysunek 24. Poważne działania niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza.

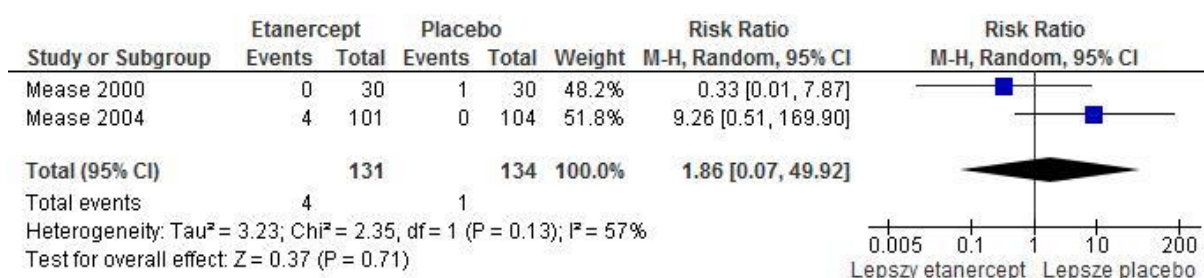


Tabela 143. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2004	101	1 (1,0)	104	1 (1,0)	1,03 (0,07; 16,24)

Tabela 144. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2004	101	21 (20,8)	104	24 (23,1)	0,90 (0,54; 1,51)

Infliksymab vs placebo

Tabela 145. Zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	38 (73,1)	51	33 (64,7)	1,13 (0,87; 1,47)

Tabela 146. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	1 (1,9)	51	1 (2,0)	0,98 (0,06; 15,26)

Tabela 147. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	2 (3,8)	51	1 (1,9)	2,00 (0,19; 21,38)
IMPACT 2	100	5 (5,0)	100	2 (2,0)	2,50 (0,50; 12,59)
Metaanaliza (fixed model)					2,33 (0,61; 8,85)

Rysunek 25. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza.

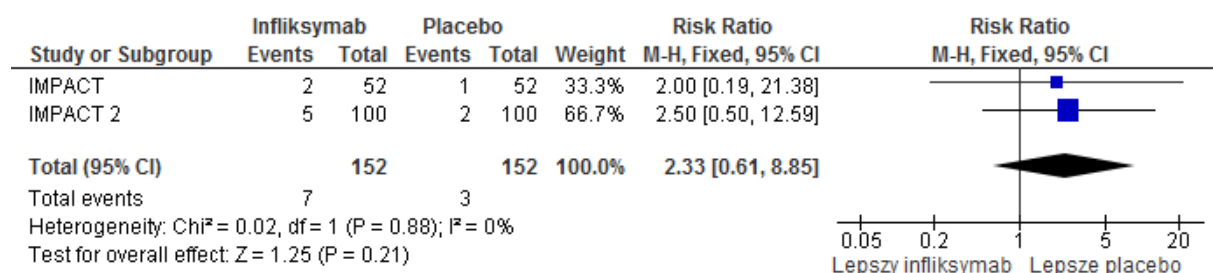


Tabela 148. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	29 (55,8)	51	24 (47,1)	1,19 (0,81; 1,73)

Tabela 149. Infekcje górnych dróg oddechowych – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	1 (1,9)	51	5 (9,8)	0,20 (0,02; 1,62)

Golimumab vs placebo

Tabela 150. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	99 (67,8)	113	67 (59,3)	1,14 (0,95; 1,38)

Tabela 151. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	3 (2,1)	113	7 (6,2)	0,33 (0,09; 1,25)

Tabela 152. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-

Tabela 153. Infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	48 (32,9)	113	27 (23,9)	1,38 (0,92; 2,06)

Tabela 154. Poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	

GO-REVEAL	146	1 (0,7)	113	4 (3,5)	0,19 (0,02; 1,71)
-----------	-----	---------	-----	---------	-------------------

Tabela 155. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	17 (11,6)	113	7 (6,2)	1,88 (0,81; 4,38)

Ustekinumab vs placebo

Tabela 156. Zdarzenia niepożądane – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
PSUMMIT 1	205	111 (54,1)	205	102 (49,8)	1,09 (0,90; 1,31)
PSUMMIT 2	103	73 (70,9)	104	66 (63,5)	1,12 (0,92; 1,35)
Metaanaliza (fixed model)					1,10 (0,96; 1,26)

Rysunek 26. Zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.

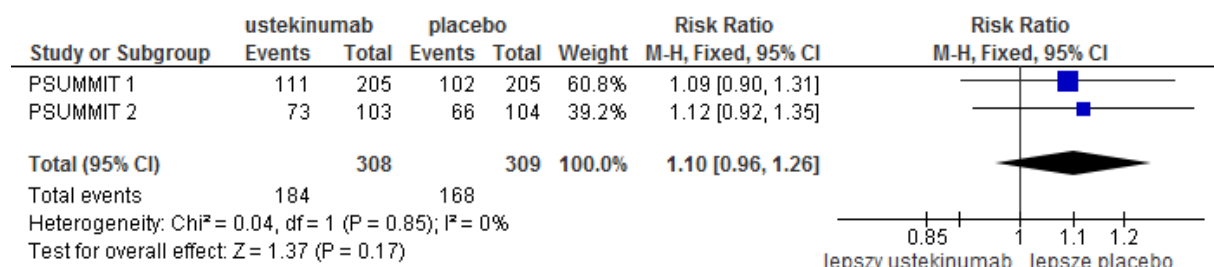


Tabela 157. Poważne zdarzenia niepożądane – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
PSUMMIT 1	205	6 (2,9)	205	5 (2,4)	1,20 (0,37; 3,87)
PSUMMIT 2	103	0 (0,0)	104	5 (4,8)	0,09 (0,01; 1,64)
Metaanaliza (random model)					0,46 (0,03; 5,95)

Rysunek 27. Poważne zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.

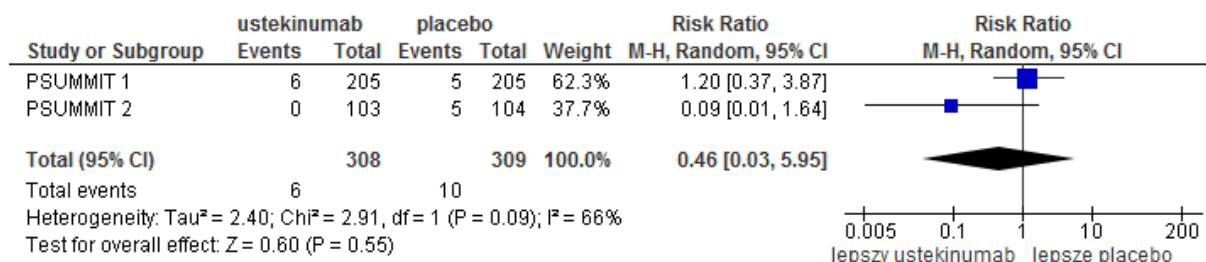


Tabela 158. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH
	N	n (%)	N	n (%)		
PSUMMIT 1	205	3 (1,5)	205	7 (3,4)	0,43 (0,11; 1,63)	-
PSUMMIT 2	103	2 (1,9)	104	11 (10,6)	0,18 (0,04; 0,81)	11,58 (6,6; 46,5)
Metaanaliza (fixed model)					0,28 (0,11; 0,74)	23,80 (13,9; 81,1)

Rysunek 28. Zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.

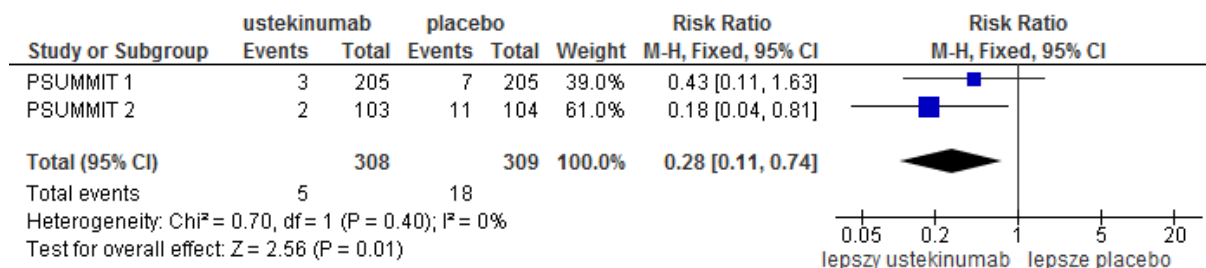


Tabela 159. Infekcje – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
PSUMMIT 1	205	55 (26,1)	205	47 (22,9)	1,17 (0,83; 1,64)
PSUMMIT 2	103	42 (40,8)	104	30 (28,8)	1,41 (0,97; 2,07)
Metaanaliza (fixed model)					1,26 (0,98; 1,63)

Rysunek 29. Infekcje– 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.

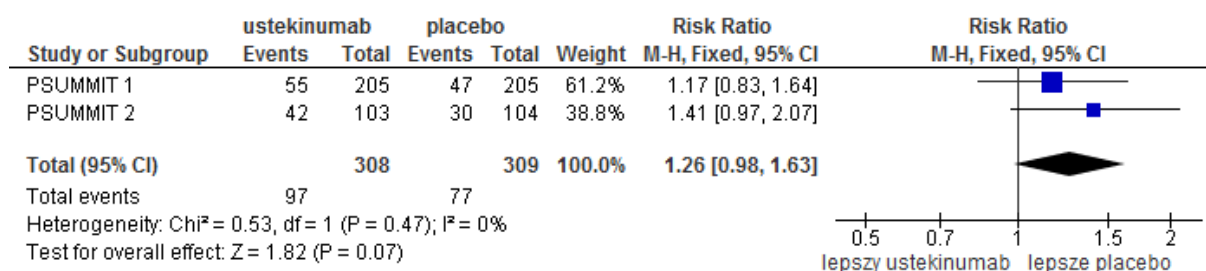
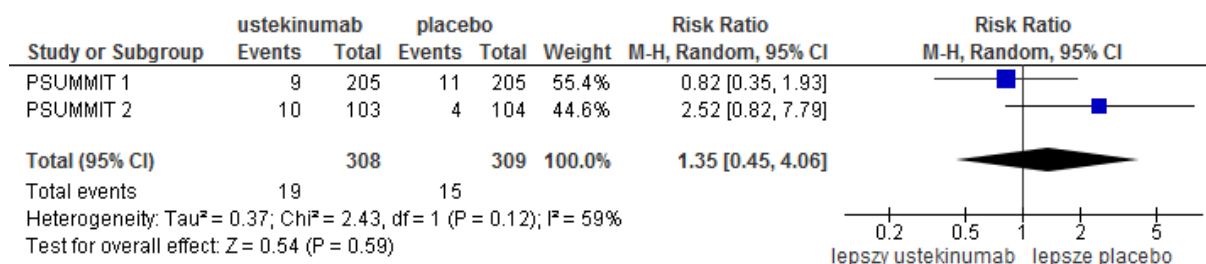


Tabela 160. Infekcje górnych dróg oddechowych – ustekinumab vs placebo.

Badanie	Ustekinumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
PSUMMIT 1	205	9 (4,4)	205	11 (5,4)	0,82 (0,35; 1,93)
PSUMMIT 2	103	10 (9,7)	104	4 (3,8)	2,52 (0,82; 7,79)
Metaanaliza (random model)					1,35 (0,45; 4,06)

Rysunek 30. Infekcje górnych dróg oddechowych – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.



Aneks 16. Bezpieczeństwo leczenia - porównanie pośrednie

Certolizumab vs adalimumab

Tabela 161. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	0,67 (0,50; 0,89)	1,51 (1,08; 2,10)
400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	0,67 (0,50; 0,89)	1,57 (1,13; 2,18)
200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	0,67 (0,50; 0,89)	1,54 (1,12; 2,12)

Tabela 162. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,70 (0,25; 1,94)	1,87 (0,44; 8,00)
400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,70 (0,25; 1,94)	3,11 (0,78; 12,51)
200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,70 (0,25; 1,94)	2,49 (0,64; 9,62)

Tabela 163. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	2,55 (0,50; 13,05)	0,77 (0,07; 8,01)
400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	2,55 (0,50; 13,05)	1,18 (0,12; 11,5)
200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	2,55 (0,50; 13,05)	0,98 (0,11; 9,00)

Tabela 164. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,04 (0,71; 1,52)	0,96 (0,51; 1,80)	1,08 (0,52; 2,26)
400 mg	1,12 (0,77; 1,62)	0,96 (0,51; 1,80)	1,17 (0,56; 2,43)
200 mg+400 mg	1,08 (0,77; 1,50)	0,96 (0,51; 1,80)	1,13 (0,55; 2,30)

Tabela 165. Infekcje – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,14 (0,85; 1,51)	1,71 (0,83; 3,50)	0,67 (0,31; 1,45)
400 mg	1,05 (0,78; 1,41)	1,71 (0,83; 3,50)	0,61 (0,28; 1,34)
200 mg+400 mg	1,09 (0,85; 1,41)	1,71 (0,83; 3,50)	0,64 (0,30; 1,37)

Tabela 166. Poważne infekcje – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,97 (0,18; 21,48)	0,32 (0,01; 7,68)	6,16 (0,10; 368,83)
400 mg	2,01 (0,18; 21,96)	0,32 (0,01; 7,68)	6,28 (0,10; 378,76)
200 mg+400 mg	1,99 (0,22; 17,66)	0,32 (0,01; 7,68)	6,22 (0,12; 332,92)

Tabela 167. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,98 (0,57; 1,69)	1,82 (0,88; 3,74)
400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,98 (0,57; 1,69)	1,86 (0,90; 3,83)
200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,98 (0,57; 1,69)	1,84 (0,91; 3,69)

Certolizumab vs etanercept

Tabela 168. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	1,86 (0,07; 49,92)	0,70 (0,02; 22,02)
400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	1,86 (0,07; 49,92)	1,17 (0,04; 35,71)
200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	1,86 (0,07; 49,92)	0,94 (0,03; 28,08)

Tabela 169. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	1,03 (0,07; 16,24)	1,91 (0,08; 46,83)
400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	1,03 (0,07; 16,24)	2,93 (0,13; 68,43)
200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	1,03 (0,07; 16,24)	2,42 (0,11; 54,35)

Tabela 170. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,90 (0,54; 1,51)	1,98 (0,98; 3,98)
400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,90 (0,54; 1,51)	2,02 (1,00; 4,08)
200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,90 (0,54; 1,51)	2,00 (1,02; 3,93)

Certolizumab vs infliksymab

Tabela 171. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	1,13 (0,87; 1,47)	0,89 (0,66; 1,22)
400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	1,13 (0,87; 1,47)	0,93 (0,68; 1,26)
200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	1,13 (0,87; 1,47)	0,91 (0,68; 1,23)

Tabela 172. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,98 (0,06; 15,26)	1,34 (0,07; 25,66)
400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,98 (0,06; 15,26)	2,22 (0,12; 41,43)
200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,98 (0,06; 15,26)	1,78 (0,10; 32,50)

Tabela 173. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	2,33 (0,61; 8,85)	0,85 (0,10; 7,22)
400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	2,33 (0,61; 8,85)	1,30 (0,16; 10,30)
200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	2,33 (0,61; 8,85)	1,07 (0,14; 8,02)

Tabela 174. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	1,04 (0,71; 1,52)	1,19 (0,81; 1,73)	0,87 (0,51; 1,50)
400 mg	1,12 (0,77; 1,62)	1,19 (0,81; 1,73)	0,94 (0,55; 1,60)
200 mg+400 mg	1,08 (0,77; 1,50)	1,19 (0,81; 1,73)	0,91 (0,55; 1,50)

Tabela 175. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,20 (0,02; 1,62)	8,90 (0,94; 84,27)
400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,20 (0,02; 1,62)	9,10 (0,96; 86,22)
200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,20 (0,02; 1,62)	9,00 (0,96; 84,59)

Certolizumab vs golimumab

Tabela 176. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	1,14 (0,95; 1,38)	0,89 (0,69; 1,13)
400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	1,14 (0,95; 1,38)	0,92 (0,72; 1,17)
200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	1,14 (0,95; 1,38)	0,90 (0,72; 1,14)

Tabela 177. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,33 (0,09; 1,25)	3,97 (0,75; 21,11)
400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,33 (0,09; 1,25)	6,61 (1,31; 33,28)
200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,33 (0,09; 1,25)	5,27 (1,08; 25,73)

Tabela 178. Infekcje – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	1,14 (0,85; 1,51)	1,38 (0,92; 2,06)	0,83 (0,5; 1,36)
400 mg	1,05 (0,78; 1,41)	1,38 (0,92; 2,06)	0,76 (0,46; 1,25)
200 mg+400 mg	1,09 (0,85; 1,41)	1,38 (0,92; 2,06)	0,79 (0,49; 1,27)

Tabela 179. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	1,88 (0,81; 4,38)	0,95 (0,36; 2,49)
400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	1,88 (0,81; 4,38)	0,97 (0,37; 2,55)
200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	1,88 (0,81; 4,38)	0,96 (0,37; 2,48)

Certolizumab vs ustekinumab

Tabela 180. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	1,10 (0,96; 1,26)	0,92 (0,74; 1,13)
400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	1,10 (0,96; 1,26)	0,95 (0,78; 1,17)
combined	1,03 (0,89; 1,18)	1,10 (0,96; 1,26)	0,94 (0,77; 1,14)

Tabela 181. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,46 (0,03; 5,95)	2,85 (0,17; 48,67)
400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,46 (0,03; 5,95)	4,74 (0,29; 78,48)
200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,46 (0,03; 5,95)	3,78 (0,23; 61,51)

Tabela 182. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	0,29 (0,11; 0,79)	6,79 (0,97; 47,51)
400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	0,29 (0,11; 0,79)	10,41 (1,61; 67,24)
200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	0,29 (0,11; 0,79)	8,59 (1,42; 52,00)

Tabela 183. Infekcje – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	1,14 (0,85; 1,51)	1,27 (0,99; 1,64)	0,90 (0,61; 1,32)
400 mg	1,05 (0,78; 1,41)	1,27 (0,99; 1,64)	0,83 (0,56; 1,22)
200 mg+400 mg	1,09 (0,85; 1,41)	1,27 (0,99; 1,64)	0,86 (0,6; 1,23)

Tabela 184. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Ustekinumab vs placebo	Certolizumab vs ustekinumab
200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	1,35 (0,45; 4,06)	1,32 (0,4; 4,37)
400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	1,35 (0,45; 4,06)	1,35 (0,41; 4,47)
combined	1,80 (1,16; 2,79)	1,35 (0,45; 4,06)	1,33 (0,41; 4,36)

Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.2 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.1 – program lekowy 1.3.2 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2-1.3.6 – opisy poszczególnych komparatorów 1.3.7 – status refundacyjny komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodologię przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania		

5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) i placebo
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączania	

			i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów.....	23
Tabela 2. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	27
Tabela 3 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD	61
Tabela 4. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	63
Tabela 5. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – analiza w subgroupach ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	63
Tabela 6. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	64
Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	64
Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	64
Tabela 9. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	65
Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	65
Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	66
Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	66
Tabela 13. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	67
Tabela 14. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	67
Tabela 15. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	67
Tabela 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	68
Tabela 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	68
Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	69
Tabela 19. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	69
Tabela 20. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	70
Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	82
Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	83

Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	83
Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	85
Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	85
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	86
Tabela 29. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	86
Tabela 30. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	87
Tabela 31. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	87
Tabela 32. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	87
Tabela 33. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	88
Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	88
Tabela 35. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	88
Tabela 36. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – adalimumab 40 mg vs placebo.....	89
Tabela 37. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	90
Tabela 38. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	91
Tabela 39. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	91
Tabela 40. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).....	92
Tabela 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	92
Tabela 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).....	93
Tabela 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	93
Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	94
Tabela 45. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	94
Tabela 46. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	94

Tabela 47. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 48. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 49. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12 tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.....	95
Tabela 50. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.....	96
Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	97
Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	98
Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	98
Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	98
Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	100
Tabela 56. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	100
Tabela 57. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	101
Tabela 58. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	101
Tabela 59. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	102
Tabela 60. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	102
Tabela 61. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	103
Tabela 62. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	103
Tabela 63. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.....	104
Tabela 64. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.....	104
Tabela 65. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	105
Tabela 66. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – infliksymab 5 mg vs placebo.....	105
Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	107
Tabela 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	107
Tabela 69. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	108
Tabela 70. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	108
Tabela 71. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	108

Tabela 72. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	109
Tabela 73. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	109
Tabela 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	109
Tabela 75. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	110
Tabela 76. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	110
Tabela 77. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	110
Tabela 78. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 79. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 80. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	111
Tabela 81. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 82. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	112
Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.....	113
Tabela 84. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.....	114
Tabela 85. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.....	114
Tabela 86. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – ustekinumab vs placebo.....	115
Tabela 87. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – ustekinumab 45 mg vs placebo.....	115
Tabela 88. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	122
Tabela 89. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	123
Tabela 90. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	123
Tabela 91. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	124
Tabela 92. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	125
Tabela 93. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	125
Tabela 94. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	126
Tabela 95. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	127
Tabela 96. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie. ...	130

Tabela 97. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie. ...	131
Tabela 98. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie. ...	131
Tabela 99. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.	132
Tabela 100. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	133
Tabela 101. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	133
Tabela 102. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	134
Tabela 103. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	138
Tabela 104. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	138
Tabela 105. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	139
Tabela 106. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	140
Tabela 107. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	141
Tabela 108. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	141
Tabela 109. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	142
Tabela 110. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	143
Tabela 111. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	146
Tabela 112. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	148
Tabela 113. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	148
Tabela 114. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	149
Tabela 115. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	150
Tabela 116. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	150
Tabela 117. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	151
Tabela 118. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	152
Tabela 119. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	155
Tabela 120. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	156

Tabela 121. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	157
Tabela 122. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	157
Tabela 123. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 30.10.2013.....	178
Tabela 124. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 30.10.2013.....	179
Tabela 125. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 29.10.2013.....	180
Tabela 126. Randomizowane badania kliniczne dotyczące certolizumabu pegol, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	206
Tabela 127. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.....	228
Tabela 128. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo.....	230
Tabela 129. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.....	230
Tabela 130. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab vs placebo.....	230
Tabela 131. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab vs placebo.....	230
Tabela 132. Infekcje – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 133. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 134. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 135. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.....	231
Tabela 136. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.....	232
Tabela 137. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.....	232
Tabela 138. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – adalimumab vs placebo.....	233
Tabela 139. Infekcje – adalimumab vs placebo.....	233
Tabela 140. Poważne infekcje – adalimumab vs placebo.....	233
Tabela 141. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo.....	233
Tabela 142. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.....	234
Tabela 143. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo.....	234
Tabela 144. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo.....	234
Tabela 145. Zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.....	235
Tabela 146. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.....	235
Tabela 147. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo.....	235
Tabela 148. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – infliksymab vs placebo.....	235
Tabela 149. Infekcje górnych dróg oddechowych – infliksymab vs placebo.....	236
Tabela 150. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.....	236
Tabela 151. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.....	236
Tabela 152. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.....	236
Tabela 153. Infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.....	236
Tabela 154. Poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.....	236

Tabela 155. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.....	237
Tabela 156. Zdarzenia niepożądane – ustekinumab vs placebo.	237
Tabela 157. Poważne zdarzenia niepożądane – ustekinumab vs placebo.....	237
Tabela 158. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – ustekinumab vs placebo.	238
Tabela 159. Infekcje – ustekinumab vs placebo.....	238
Tabela 160. Infekcje górnych dróg oddechowych – ustekinumab vs placebo.....	239
Tabela 161. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	240
Tabela 162. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	240
Tabela 163. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	240
Tabela 164. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.	241
Tabela 165. Infekcje – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.	241
Tabela 166. Poważne infekcje – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	241
Tabela 167. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	241
Tabela 168. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	242
Tabela 169. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.	242
Tabela 170. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	242
Tabela 171. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	242
Tabela 172. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	243
Tabela 173. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.	243
Tabela 174. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	243
Tabela 175. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	243
Tabela 176. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	244
Tabela 177. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	244
Tabela 178. Infekcje – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	244
Tabela 179. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	244
Tabela 180. Zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	245

Tabela 181. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	245
Tabela 182. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	245
Tabela 183. Infekcje – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	245
Tabela 184. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab pegol vs ustekinumab – porównanie pośrednie.....	246

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.....	56
Rysunek 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	83
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	84
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	85
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	86
Rysunek 6. Odsetek pacjentów ze zmianą wartości HAQ-DI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	89
Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	91
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	92
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	93
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	94
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	97
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	98
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	100
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	101
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	102
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	103
Rysunek 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	104
Rysunek 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią HAQ-DI – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	105
Rysunek 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.....	114
Rysunek 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.....	115
Rysunek 21. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	232
Rysunek 22. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	232
Rysunek 23. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	233

Rysunek 24. Poważne działania niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	234
Rysunek 25. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	235
Rysunek 26. Zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.	237
Rysunek 27. Poważne zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.....	238
Rysunek 28. Zdarzenia niepożądane – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.	238
Rysunek 29. Infekcje– 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.....	239
Rysunek 30. Infekcje górnych dróg oddechowych – 24 tydzień – ustekinumab vs placebo – metaanaliza.....	239

Piśmiennictwo

- ¹ Gajewski P (red.). Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2013
- ² Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30(11):2460–8.
- ³ Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD, Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 441–476
- ⁴ Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36(2):361–7.
- ⁵ Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):310–7.
- ⁶ Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996;35(12):1289–91
- ⁷ Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247–50.
- ⁸ Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):911–5.
- ⁹ Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30(12):2641–4
- ¹⁰ Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organizationbased study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):729–34.
- ¹¹ Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36(2):361–7.
- ¹² Protokół Nr 56 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 2 października 2013 roku. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_56.pdf
- ¹³ Puszczewicz M (red), Wielka interna. Reumatologia. Wyd I, 2010
- ¹⁴ Bruhl W.: Zarys reumatologii PZWL Warszawa 1987, 90
- ¹⁵ McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1080-6

- ¹⁶ Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies In psoriatic arth-ritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1868-72.
- ¹⁷ Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W.: Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia*, 2012; 2: 93-102.
- ¹⁸ L. Gossec, J.S. Smolen, C. Gaujoux-Viala i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012; 71: 4-12.
- ¹⁹ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13
- ²⁰ Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387-94.
- ²¹ ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis.
<http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf>
- ²² Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh NJ. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics
- ²³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guidance. October 2010
- ²⁴ Gottlieb A I wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. <http://www.aad.org/education/clinical-guidelines>
- ²⁵ Mease PJ. Current treatment of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Aug;29(3):495-511.
- ²⁶ Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.
- ²⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).
http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/12995/zaldoobw_20140224_poz4_2.pdf
- ²⁸ AOTM Wytuczne oceny technologii medycznych, Wersja 2.1. Dostęp on-line: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765>

- ²⁹ Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT, Taylor W, Adebajo A, Braun J, Cauli A, Carneiro S, Choy E, Dijkmans B, Espinoza L, van der Heijde D, Husni E, Lubrano E, McGonagle D, Qureshi A, Soriano ER, Zochling J. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1167-70
- ³⁰ Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20
- ³¹ Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729-40
- ³² Pincus T, The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S109-S113
- ³³ Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
- ³⁴ van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.
- ³⁵ Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8
- ³⁶ Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie* 2006; 45, 2: 52-56.
- ³⁷ Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.
- ³⁸ Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:439-43.
- ³⁹ Ware JE, Sherbourne CD "The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection". *Med Care* 1992;30:473-83
- ⁴⁰ Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical

function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):711-20.

⁴¹ Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1421-8. Epub 2009 Jun 1.

⁴²

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁴³ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>

⁴⁴ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>

⁴⁵ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194120.htm>

⁴⁶ http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_1_adalim