

**Certolizumab pegol (Cimzia®) w  
terapii zeszywniającego zapalenia  
stawów kręgosłupa  
i spondyloartropatii osiowej bez  
zmian radiograficznych**

**Analiza efektywności klinicznej**

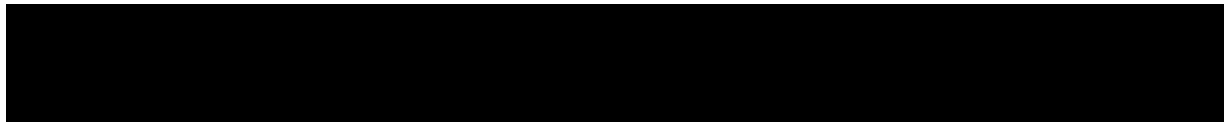
---



Warszawa  
listopad 2014

**Autorzy raportu:****Wkład pracy:**

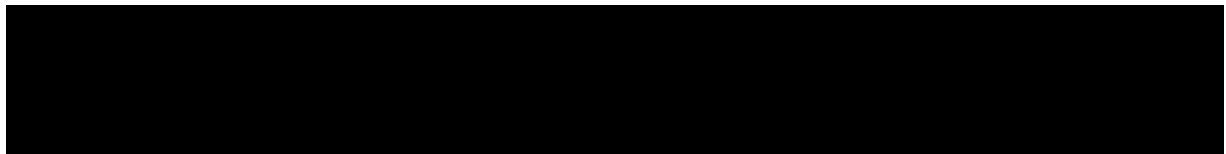
- M.F.: główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu.
- M.P.: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- D.Ch.: kontrola ostatecznej wersji raportu.
- T.M.: kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- M.N.: konsultacje merytoryczne.

**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

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>15</b>
1.1 Populacja .....	15
1.1.1 Definicja .....	15
1.1.2 Etiologia i patogenezę .....	16
1.1.3 Epidemiologia .....	17
1.1.3.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) .....	17
1.1.3.2 Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) .....	17
1.1.4 Obraz kliniczny .....	19
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka .....	19
1.1.5.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) .....	19
1.1.5.2 Spondyloartropatia osiowa (axSpA) .....	20
1.1.5.3 Ocena stopnia ciężkości choroby .....	21
1.1.6 Leczenie .....	21
1.1.6.1 Postępowanie w ZZSK – wytyczne kliniczne .....	22
1.1.6.1.1 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii .....	22
1.1.6.1.2 Wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism .....	24
1.1.6.1.3 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology .....	26
1.1.6.1.4 Wytyczne British Society for Rheumatology .....	27
1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych .....	27
1.1.6.3 Inhibitory TNF- $\alpha$ .....	28
1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	30
1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK .....	33
1.1.6.3.3 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	

---

1.2	Interwencja .....	35
1.2.1	Certolizumab pegol (Cimzia®) .....	35
1.2.2	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych .....	36
1.2.2.1	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	37
1.2.2.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	37
1.3	Komparatory.....	38
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	38
1.3.1.1	Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) .....	38
1.3.1.2	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych .....	40
1.3.2	Charakterystyka poszczególnych komparatorów.....	40
1.3.2.1	Adalimumab .....	40
1.3.2.2	Etanercept .....	42
1.3.2.3	Infliksymab .....	44
1.3.2.4	Golimumab .....	46
1.4	Oceniane punkty końcowe .....	47
<b>2</b>	<b>Cel pracy .....</b>	<b>51</b>
<b>3</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>52</b>
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	52
3.1.1	Strategia.....	52
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	53
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	54
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	54
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych .....	55
3.2	Strategia analizy badań.....	55
3.2.1	Skuteczność leczenia .....	55
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	56
<b>4</b>	<b>Wyniki przeglądu systematycznego .....</b>	<b>57</b>
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	57
4.2	Badania wtórne.....	59
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	59

4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – ocena wg kryteriów Cochrane .....	59
4.3.1.1	Błąd selekcji (selection bias) .....	60
4.3.1.2	Błąd wykonania (performance bias) .....	60
4.3.1.3	Błąd detekcji (detection bias) .....	61
4.3.1.4	Błąd utraty (attrition bias) .....	62
4.3.1.5	Błąd raportowania (reporting bias) .....	62
4.3.1.6	Ocena ogólna ryzyka błędu .....	63
4.3.2	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad .....	66
4.3.2.1	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) .....	66
4.3.2.2	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK 68	
<b>5</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>70</b>
5.1	Skuteczność leczenia – ZZSK .....	70
5.1.1	Ocena heterogeniczności populacji .....	70
5.1.1.1	Certolizumab vs golimumab .....	70
5.1.1.2	Certolizumab vs adalimumab .....	71
5.1.1.3	Certolizumab vs etanercept .....	72
5.1.1.4	Certolizumab vs infliksymab .....	72
5.1.2	ASAS20 .....	73
5.1.2.1	Certolizumab pegol .....	73
5.1.2.2	Golimumab .....	74
5.1.2.3	Adalimumab .....	75
5.1.2.4	Etanercept .....	76
5.1.2.5	Infliksymab .....	78
5.1.2.6	Porównanie pośrednie .....	78
5.1.3	ASAS40 .....	82
5.1.3.1	Certolizumab pegol .....	82
5.1.3.2	Golimumab .....	83
5.1.3.3	Adalimumab .....	83
5.1.3.4	Etanercept .....	84
5.1.3.5	Infliksymab .....	85

---

5.1.3.6	Porównanie pośrednie .....	86
5.1.4	Ocena aktywności choroby – ASDAS .....	89
5.1.4.1	Certolizumab pegol .....	89
5.1.4.2	Adalimumab .....	89
5.1.4.3	Etanercept .....	90
5.1.4.4	Porównanie pośrednie .....	90
5.1.5	Ocena aktywności choroby – BASDAI .....	92
5.1.5.1	Certolizumab pegol .....	92
5.1.5.2	Golimumab .....	92
5.1.5.3	Adalimumab .....	93
5.1.5.4	Etanercept .....	94
5.1.5.5	Infliksymab .....	95
5.1.5.6	Porównanie pośrednie .....	96
5.1.6	Ocena ruchomości – BASMI .....	98
5.1.6.1	Certolizumab pegol .....	98
5.1.6.2	Golimumab .....	99
5.1.6.3	Adalimumab .....	99
5.1.6.4	Etanercept .....	100
5.1.6.5	Infliksymab .....	101
5.1.6.6	Porównanie pośrednie .....	101
5.1.7	Ocena sprawności fizycznej – BASFI .....	103
5.1.7.1	Certolizumab pegol .....	103
5.1.7.2	Golimumab .....	104
5.1.7.3	Adalimumab .....	104
5.1.7.4	Etanercept .....	105
5.1.7.5	Infliksymab .....	106
5.1.7.6	Porównanie pośrednie .....	107
5.2	Skuteczność leczenia – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych .....	109
5.2.1	Ocena heterogeniczności populacji .....	109
5.2.1.1	Certolizumab vs adalimumab .....	109
5.2.2	ASAS20 .....	110

5.2.2.1	Certolizumab pegol .....	110
5.2.2.2	Adalimumab .....	111
5.2.2.3	Porównanie pośrednie .....	111
5.2.3	ASAS40 .....	112
5.2.3.1	Certolizumab pegol .....	112
5.2.3.2	Adalimumab .....	114
5.2.3.3	Porównanie pośrednie .....	114
5.2.4	Ocena aktywności choroby – ASDAS .....	115
5.2.4.1	Certolizumab pegol .....	115
5.2.4.2	Adalimumab .....	116
5.2.4.3	Porównanie pośrednie .....	117
5.2.5	Ocena aktywności choroby – BASDAI .....	117
5.2.5.1	Certolizumab pegol .....	117
5.2.5.2	Adalimumab .....	118
5.2.5.3	Porównanie pośrednie .....	119
5.2.6	Ocena ruchomości – BASMI .....	120
5.2.6.1	Certolizumab pegol .....	120
5.2.6.2	Adalimumab .....	121
5.2.6.3	Porównanie pośrednie .....	121
5.2.7	Ocena sprawności fizycznej – BASFI .....	122
5.2.7.1	Certolizumab pegol .....	122
5.2.7.2	Adalimumab .....	123
5.2.7.3	Porównanie pośrednie .....	123
5.3	Bezpieczeństwo leczenia.....	124
<b>6</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>150</b>
6.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	150
6.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	155
6.3	Siła dowodów .....	156
<b>7</b>	<b>Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>158</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>		<b>160</b>
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>		<b>163</b>

---

---

<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>170</b>
<b>Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach 172</b>	
<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....</b>	<b>176</b>
<b>Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>181</b>
<b>Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....</b>	<b>184</b>
<b>Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....</b>	<b>186</b>
<b>Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>	<b>190</b>
<b>Aneks 10. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności certolizumabu pegol (GRADE) .....</b>	<b>191</b>
<b>Aneks 11. Kryteria oceny według GRADE .....</b>	<b>202</b>
<b>Aneks 12. Kryteria rozpoznania ASAS.....</b>	<b>204</b>
<b>Aneks 13. Projekt Programu Lekowego: Leczenie inhibitorami TNF<math>\alpha</math> chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.....</b>	<b>205</b>
<b>Aneks 14. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych .....</b>	<b>209</b>
<b>Aneks 15. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania .....</b>	<b>228</b>
<b>Aneks 16. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo.....</b>	<b>231</b>
<b>Aneks 17. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....</b>	<b>233</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>236</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>241</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>242</b>



## Streszczenie

### Analiza problemu

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa. Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię osiową bez zmian na RTG. Nowe kryteria klasyfikacyjne SpA pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób. Według danych MZ i NFZ, częstość występowania ZZSK w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na 0,05-0,23% u dorosłych. Liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  ocenia się na około 1 500 osób w Polsce. Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 02.10.2013 w programie leczenia biologicznego ZZSK znajduje się 1 708 pacjentów. Wykorzystując dane oraz fakt, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w USA jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK., możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w przedziale od około 57 000 do 150 000. Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, gimnastykę kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu II rzutu zastosowanie mają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna i metotreksat, jednak ich skuteczność w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF-alfa. W Polsce leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF $\alpha$  realizowane jest w ramach Programu Lekowego, w ramach którego finansowane jest leczenie adalimumabem, golimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem. Wnioskowane jest finansowanie certolizumabu pegol w ramach nowego Programu Lekowego. Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne z randomizacją). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad, a także pod względem ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z kryteriami Cochrane.

### Wyniki

Do dnia 29.10.2013 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol – badanie RAPID-axSpA. Zidentyfikowano również 15 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (1 badanie), adalimumabu (4 badania), etanerceptu (6 badań) lub infliksymabu (4 badania), których metodyka pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumabu pegol vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab w populacji pacjentów z ZZSK. Dodatkowo

zidentyfikowano 2 badania dla adalimumabu i przeprowadzono porównanie pośrednie w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, spełniających kryteria włączenia. W przeszukiwaniu baz danych wykonanym w dniu 03.02.2014 nie zidentyfikowano dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS20;
- odpowiedź ASAS40;
- aktywność choroby w skali ASDAS;
- aktywność choroby w skali BASDAI;
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS40;
- aktywność choroby w skali ASDAS;
- aktywność choroby w skali BASDAI;
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Wyniki były istotnie statystycznie lepsze w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. W przypadku odpowiedzi ASAS20 dla dawki certolizumabu 200 mg wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie certolizumabu jedynie w 24. tygodniu: RR=2,72 (95%CI: 1,59; 4,65). Wyniki w 12. tygodniu nie różniły się statystycznie w obu grupach dla tej dawki certolizumabu.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa nieistotnie statystycznie różnym od placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych: poważne zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania. Certolizumab w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (certolizumab 200 mg oraz 200 + 400 mg);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (wszystkie dawki certolizumabu);
- infekcji (wszystkie dawki certolizumabu)

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z ZZSK wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności certolizumabu w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF $\alpha$  w odniesieniu do wyników z 12. i 24. tygodnia z wyjątkiem z wyjątkiem oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku dawki 400 mg) oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (dawki certolizumabu 200 mg i 400 mg) w 24. tygodniu, dla których certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu.

W odniesieniu do populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK wyniki porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny skuteczności obu leków w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID- axSpA 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**

Certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy nieco gorszym profilu bezpieczeństwa oraz nie różni się statystycznie w porównaniu z innymi inhibitorami TNF $\alpha$  w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z ZZSK oraz pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.



## Skróty i akronimy

axSpA	spondyloartropatia osiowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BASRI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index</i>
bd	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRP	białko C-reaktywne
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> )
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQR	przedział międzykwartyłowy
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LMPCCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )

mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
MTX	metotreksat
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	Odczyn Biernackiego
p	poziom istotności statystycznej
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> )
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Populacja

Poniższy rozdział zawiera opis populacji, w której analizowana interwencja ma być stosowana. Rozdział składa się ze zdefiniowania jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zastosowania analizowanego leku, opisu etiologii i patogenez, epidemiologii, obrazu klinicznego, rozpoznania i diagnostyki, stosowanych obecnie metod leczenia, a także zidentyfikowanych wytycznych klinicznych i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych z Polski i z innych krajów świata.

### 1.1.1 Definicja

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) dzieli się tradycyjnie na kilka podtypów, do których należą: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia niezróżnicowana.

Do klasyfikowania chorych na SpA można użyć różnych zestawów kryteriów. Zgodnie z kryteriami nowojorskimi obowiązującymi od 1984 r., decydującą rolę w rozpoznaniu ZZSK stanowiło kryterium radiologiczne – obecność obustronnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronnych 3-4 stopnia. W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.<sup>1,2</sup> Grupa ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową).

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa (tzw. kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Postać obwodowa spondyloartropatii osiowej manifestuje się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.<sup>3,4</sup>

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię

osiową bez zmian na RTG. ZZSK to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.<sup>4</sup>

Na ogół proces zapalny rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6–8 lat, zanim się ujawni na RTG. Chorzy na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG mają tak samo dużą aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK. Przyjmuje się zatem, że chorzy na SpA osiową bez zmian na RTG i chorzy z rozpoznaniem ZZSK odzwierciedlają różne stadia jednej choroby.<sup>5</sup>

### 1.1.2 Etiologia i patogenezą

Etiologia spondyloartropatii osiowej nie jest znana. Do istotnych czynników ryzyka spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK należy płeć męska. Mężczyźni chorują na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa 3-krotnie częściej niż kobiety, ponadto przebieg choroby u kobiet jest zwykle łagodniejszy niż u mężczyzn. ZZSK u kobiet zaczyna się później, ale częściej dochodzi do manifestacji w stawach obwodowych.<sup>6</sup>

Początek ZZSK przypada zwykle na 3. dekadę życia, jednak również nierzadko zdarzają się przypadki zachorowań u młodzieży. Szacuje się, że czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a postawieniem diagnozy wynosi około 8-9 lat.<sup>7</sup> Na ogół zapalenie rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6–8 lat, zanim się ujawni na RTG.<sup>2</sup> Istnieją dane, które świadczą o tym, że ZZSK może mieć charakter dziedziczny, niemniej jednak dane te nie są w pełni potwierdzone i wymagają dalszej weryfikacji.

Patogeneza spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK nie jest wyjaśniona. Większość teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby wiąże ją z obecnością antygeny HLA-B27. Jednym z możliwych wyjaśnień początku procesu zapalnego jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych, w tym TNF-alfa. Mimo że obecność genu dla HLA-B27 wcale nie determinuje wystąpienia ZZSK, to z drugiej strony 90-95% pacjentów z ZZSK posiada ten gen.<sup>8,9</sup> W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- $\alpha$ , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- $\beta$ . Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej oka.<sup>4</sup>



### **1.1.3 Epidemiologia**

#### **1.1.3.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**

W chwili obecnej brak jest dokładnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia ZZSK. Z danych zebranych od wszystkich konsultantów wojewódzkich i opartych na sprawozdaniach 95% oddziałów reumatologicznych w Polsce na rok 2002 wynika, iż na oddziałach reumatologicznych hospitalizowano 2 594 chorych z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.<sup>10</sup> Wielkość populacji pacjentów z ZZSK w Polsce można jednak szacunkowo określić na podstawie danych pochodzących z innych krajów.

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji; w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 000 osób. Choroba występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40 r.ż. U ~80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30., a u <5% po 45. rokiem życia.<sup>4</sup>

W Stanach Zjednoczonych rozpowszechnienie ZZSK wynosi 129 przypadków na 100 000 mieszkańców, a roczna zachorowalność kształtuje się na poziomie 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców.<sup>11</sup> Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne szacuje rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.<sup>3</sup> Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach ościennych Polski wynosi od 0,015-0,085% w Rosji, 0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.<sup>12,13,14</sup> Rozpowszechnienie ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%.<sup>15</sup> Oszacowana na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych pochodzących z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.<sup>16</sup> Biorąc pod uwagę te dane, można przyjąć, że rozpowszechnienie ZZSK w populacji ogólnej wynosi około 0,1-0,2%.

W oparciu o powyższe dane przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób. Według danych MZ i NFZ (dane historyczne z zapisów Programu Terapeutycznego), częstość występowania ZZSK w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na 0,05-0,23% u dorosłych. Liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  ocenia się na około 1 500 osób w Polsce.<sup>17</sup> Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 02.10.2013 w programie leczenia biologicznego ZZSK znajduje się 1 708 pacjentów.<sup>18</sup>

#### **1.1.3.2 Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (nr-axSpA)**

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych są ubogie. Wielkość populacji pacjentów z nr-axSpA w Polsce

można jedynie szacunkowo określić na podstawie dostępnych danych pochodzących z innych krajów.

Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55%.<sup>19</sup> Powyższe dane wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK. Wykorzystując dane, zgodnie z którymi przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w przedziale od około 57 000 do 150 000.

W retrospektywnym badaniu ankietowym, opartym na kryteriach klasyfikacyjnych ASAS, rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej w populacji Stanów Zjednoczonych w wieku 18-44 lat oszacowano na poziomie 0,70%. Szacunkowe rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wynosiły 0,35%.<sup>20</sup>

W będącym w toku badaniu F12-117 oceniano odsetek pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wśród pacjentów, u których przewlekły ból pleców utrzymywał się  $\geq 3$  miesięcy, a choroba rozpoczęła się przed 45 rokiem życia i u których wystąpił co najmniej jeden czynnik spośród: obecności genu HLA-B27, bólu pleców spowodowanego stanem zapalnym lub obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzona rezonansem magnetycznym. W oparciu o wstępne wyniki tego badania u 146/453 pacjentów została zdiagnozowana spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych, z czego 5% (8/146) spełniało wszystkie kryteria aktywnej postaci choroby (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]  $\geq 4$ , obecność procesu zapalnego potwierdzona MRI lub podwyższonym poziomem CRP, wcześniejsze leczenie co najmniej 2 NSAID) i mogło zostać zakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ .<sup>21</sup>

Różnicowanie pacjentów ze spondyloartropatią osiową pomiędzy chorych z ZZSK a chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest związane z czasem trwania choroby w momencie diagnozy, a prawdopodobieństwo zdiagnozowania ZZSK jest większe u pacjentów, u których objawy występują dłużej. W badaniu kohortowym opartym na kryteriach ASAS spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych zdiagnozowano u 67,3% chorych, u których objawy występowały przez  $\leq 1$  rok i u 28,6% pacjentów z objawami trwającymi  $> 12$  miesięcy.<sup>22</sup>

Zapadalność na spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest tożsama z zapadalnością na ZZSK i jest związana z rozpowszechnieniem HLA-B27 – w zależności od regionu zapadalność na ZZSK (a zatem i spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych) wynosi od 0,5/100 tys. w Japonii, przez 1,5/100 tys. w Grecji, 6,9/100

tys. w Finlandii, 7,3/100 tys. w USA, do 10,6/100 tys. w Norwegii.<sup>23</sup> Brakuje opublikowanych danych o zapadalności na ZZSK/nrAxSpa w Polsce.

#### **1.1.4 Obraz kliniczny**

Przebieg choroby ma charakter niejednorodny, w związku z czym obraz kliniczny choroby nie jest ściśle zdefiniowany. Choroba często przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą się pojawić na każdym etapie choroby. Zastosowane leczenie prowadzi zwykle do złagodzenia objawów choroby u większości chorych do tego stopnia, że pacjenci mogą prowadzić normalny tryb życia. U części pacjentów utrzymanie właściwej postawy ciała oraz zachowanie mobilności może być problemem nawet mimo stosowanego leczenia. Spondyloartropatia osiowa dotyczy głównie stawów kręgosłupa, ale u części pacjentów dochodzi również do manifestacji choroby poza kręgosłupem – w stawach obwodowych, szczególnie biodrach i kolanach. Poza zmianami kostnymi i stawowymi, u części chorych występują dolegliwości ze strony innych układów i organów, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, czy zmiany zapalne jelit. Objawy pozastawowe dotyczą aż 60% pacjentów. Inne objawy kliniczne współistniejące ze spondyloartropatią z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK to: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zapalenie osierdzia, zapalenie aorty prowadzące do niedomykalności zastawki aortalnej, zapalenie korzeni nerwowych, włóknienie szczytów płuc.<sup>24</sup>

Mimo że ZZSK jest chorobą prowadzącą potencjalnie do ciężkiej niepełnosprawności, około 90% pacjentów zachowuje całkowitą sprawność lub jest niepełnosprawnych jedynie w niewielkim stopniu przez większość ich życia.<sup>25</sup> Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo co najmniej 1,5 razy wyższy niż w przypadku populacji ogólnej.<sup>26</sup>

#### **1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka**

##### **1.1.5.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**

Wczesne rozpoznanie ZZSK pozwala uniknąć wystąpienia nieodwracalnych zmian prowadzących do kalectwa lub je opóźnić. Postawienie diagnozy jest utrudnione ze względu na fakt, że kliniczne objawy ZZSK, takie jak ból i sztywność kręgosłupa, są częstymi dolegliwościami również w innych jednostkach chorobowych. Diagnoza ZZSK opiera się na zmodyfikowanych kryteriach New York, obowiązujących od 1984 r., które składają się z części klinicznej i radiologicznej.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej, który utrzymuje się przez  $\geq 3$  miesiące i zmniejsza się po ćwiczeniach, natomiast nie ustępuje w spoczynku,

- ograniczenie ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej.

Do kryteriów radiologicznych należą obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronne zmiany 3-4 stopnia.

Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione są kryteria radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych. O prawdopodobnym rozpoznaniu mówimy, gdy spełnione są 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne.<sup>27</sup>

### 1.1.5.2 Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

Decydującą rolę w rozpoznaniu ZZSK, zgodnie z kryteriami nowojorskimi stanowiło kryterium radiologiczne. W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.<sup>2</sup> Grupa ASAS opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową).

Do kryteriów klasyfikacji spondyloartropatii osiowej (kryteria można zastosować u chorych, u których ból krzyża utrzymuje się  $\geq 3$  miesiące i wystąpił przed 45 r.ż.) należą:

- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MRI lub RTG) oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii, lub
- występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA.<sup>2,4</sup>

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na RTG zdefiniowano jako obustronne zmiany zapalne stopnia 2-4 lub jednostronne stopnia 3-4 według kryteriów nowojorskich. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI zostało zdefiniowane jako aktywne zmiany zapalne w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych z pewnym obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem tkanki kostnej, sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią.<sup>2,4</sup>

Do cech spondyloartropatii wg ASAS 2010 należą:

- zapalny ból krzyża – występują co najmniej 4 z następujących cech: ból wystąpił przed 40. r.ż., podstępny początek, zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych, nie ustępuje podczas odpoczynku, występuje w nocy (zmniejsza się po wstaniu z łóżka);
- zapalenie stawów obwodowych – aktywne zapalenie błony maziowej (obecnie lub w wywiadzie);

- zapalenie przyczepów ścięgniastych w obrębie pięty – ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągnięta podeszwowego od kości piętowej (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka – zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców – obecnie lub w wywiadzie;
- łuszczyca – obecnie lub w wywiadzie;
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na NLPZ – ustąpienie lub znaczne zmniejszenie natężenia bólu pleców 24-48 h po przyjęciu pełnej dawki NLPZ;
- spondyloartropatia w wywiadzie rodzinnym – występowanie u krewnych 1. lub 2. stopnia którejkolwiek z chorób: ZZSK, łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit;
- HLA-B27 – wynik dodatni wg standardowych technik laboratoryjnych;
- zwiększone stężenie CRP w surowicy – stężenie powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn u pacjenta z bólem krzyża.<sup>2,4</sup>

### 1.1.5.3 Ocena stopnia ciężkości choroby

Na ocenę stopnia ciężkości choroby składa się wiele elementów: aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne pacjentów oraz zaawansowanie zmian w strukturze układu kostnego.<sup>28</sup> Skala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest najczęściej używanym instrumentem pomiaru aktywności choroby. Jest ona złożonym indeksem 5 podstawowych objawów ZZSK: osiowego oraz obwodowego bólu, sztywności, zmęczenia i entezopatii (zapalenia przyczepów ścięgniastych).<sup>29</sup> Do oceny fizycznego funkcjonowania najczęściej stosuje się skalę BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).<sup>30</sup> Odpowiedź na leczenie ocenia się zazwyczaj w skali BASDAI oraz według kryteriów odpowiedzi ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*).<sup>31</sup>

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych oraz pacjentów z ZZSK stosowane są te same skale oceny odpowiedzi na leczenie. Szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal oceny klinicznej nasilenia objawów choroby oraz skal oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS przedstawiono w rozdziale 1.4.

### 1.1.6 Leczenie

W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.

Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych i postać choroby z obecnymi zmianami radiologicznymi, odpowiadającą ZZSK, według kryteriów nowojorskich. Z uwagi na niedawne wprowadzenie nowych kryteriów oraz niewielką liczbę badań RCT w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian w RTG, dotychczas nie zostały opublikowane wytyczne leczenia dedykowane tej szczególnej grupie pacjentów. Autorzy wytycznych ASAS/EULAR z 2010 r. dotyczących leczenia ZZSK mają świadomość, że leczenie chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych jest również bardzo ważnym zagadnieniem. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- $\alpha$  są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK.<sup>1</sup> Poniżej opisano zatem zidentyfikowane standardy leczenia oraz wytyczne postępowania w przypadku ZZSK definiowanego zgodnie z kryteriami nowojorskimi.

#### **1.1.6.1 Postępowanie w ZZSK – wytyczne kliniczne**

Na typowe leczenie ZZSK składają się głównie regularna fizykoterapia, gimnastyka kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Główną funkcją NLPZ jest łagodzenie bólu oraz umożliwienie wykonywania ćwiczeń gimnastycznych. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh, ang. *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często razem z systemowymi kortykosteroidami lub kortykosteroidami podawanymi dostawowo. Wnioski wynikające z systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w ramach Cochrane Collaboration wskazują jednak, że skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Mimo iż sulfasalazyna zmniejsza wynik OB oraz zwalcza sztywność poranną, to jej stosowanie nie powoduje istotnej poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia bólu czy poprawy ruchliwości kręgosłupa.<sup>32</sup> Przegląd wykonany przez Cochrane Collaboration nie wykazał również istotnych korzyści płynących z zastosowania metotreksatu w ZZSK.<sup>33</sup> Testowane były również inne eksperymentalne terapie, takie jak leczenie pamidronianem, amitryptyliną, penicylamina, tetracykliną czy cyprofloksacyną, jednak nie wiązały się one z istotną redukcją odczynu bólowego, a ich wpływ na BASDAI był niewielki lub żaden.<sup>34,35</sup>

##### **1.1.6.1.1 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii**

Zgodnie z rekomendacjami Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii z 2008 r. dotyczącymi postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne.<sup>36</sup> Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki, dostawowo w przypadku znacznego zapalenia

w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w przypadku bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie.

Do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  kwalifikują się chorzy:

- z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów;
- z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.

Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych (podawanie przez min. 3 miesiące dwóch NLPZ w różnym czasie w maksymalnej dawce). Należy wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: wartość BASDAI  $\geq 4$ , ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4, stężenie CRP w krwi  $> 10$  mg/l. Należy również wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z następujących testów: nieprawidłowy test Schobera, test rozszerzalności klatki piersiowej, test odległości potylicy-ściana. Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępu *tragus-ściana*, zgięcia bocznego lędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej.

Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  zaleca się szczególnie, gdy choroba rozpoczęła się przed 16. rokiem życia, gdy występują powikłania narządowe, takie jak wtórna amyloidoza, występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, w przypadku zapalenia stawu biodrowego. Przegląd danych klinicznych z badań z randomizacją, wskazuje, że stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, jest skuteczne klinicznie w ocenie takich parametrów, jak ASAS, BASDAI i BASFI w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. Ponadto, porównanie pośrednie tych trzech leków nie wykazało istotnych różnic w skuteczności ww. preparatów. Natomiast biorąc pod uwagę wskaźnik koszt-skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych z ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tygodni.

Aktywność procesu chorobowego u pacjenta poddanego leczeniu biologicznemu powinna być monitorowana w odstępach miesięcznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie do 12-18 tyg., a następnie przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej co 3-4 miesiące.

#### **1.1.6.1.2 Wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism**

W 2005 roku ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society) i EULAR (European League Against Rheumatism) wspólnie opracowały pierwsze wytyczne dotyczące postępowania w ZZSK. W 2010 opublikowano uaktualnienie tych wytycznych – patrz tabela 1.<sup>37</sup>



Tabela 1. Wytyczne ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.

<p><b>Ogólne zasady postępowania</b></p>	<p>Leczenie ZZSK powinno być dostosowane do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych),</li> <li>• nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych,</li> <li>• ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki, uwarunkowania psychosocjalne).</li> </ul>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>Monitorowanie pacjenta powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wywiad lekarski (np. kwestionariusz),</li> <li>• parametry kliniczne,</li> <li>• badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, wskaźnik ASAS.</li> </ul> <p>Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i leczenia.</p>
<p><b>Leczenie niefarmakologiczne</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edukacja pacjenta i regularnych ćwiczeniach.</li> <li>• Indywidualna i grupowa kinezyterapia.</li> <li>• Wsparciem mogą służyć stowarzyszenia pacjentów i grupy samopomocy.</li> </ul>
<p><b>NLPZ</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność.</li> <li>• Zalecane pacjentom z trwałą, aktywną i objawową chorobą.</li> <li>• Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego.</li> <li>• U osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosuje się nioselektywne NLPZ z lekiem gastroprotekcyjnym lub selektywny COX-2 inhibitor z lekiem gastroprotekcyjnym lub bez.</li> </ul>
<p><b>Leki przeciwbólowe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.</li> </ul>
<p><b>Kortykosteroidy</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym.</li> <li>• Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK.</li> </ul>
<p><b>LMPCh</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK.</li> <li>• Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych.</li> </ul>
<p><b>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab, golimumab, infliksymab, etanercept)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS.</li> <li>• Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed lub łącznie z preparatami anty-TNF u pacjentów z postacią osiową ZZSK.</li> <li>• Nie ma dowodów wskazujących na różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z chorobą zajmującą stawy osiowe, objawami w obrębie stawów/ścięgien, ale w przypadku współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych.</li> <li>• W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF-<math>\alpha</math>, można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych</li> </ul>

innych niż inhibitory TNF- $\alpha$  w leczeniu ZZSK.

- Nie ma uzasadnienia, aby w przypadku osiowej postaci ZZSK obligatoryjnie podawać LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  lub podczas niej.

### 1.1.6.1.3 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology

Zgodnie z hiszpańskimi zaleceniami ESPOGUIA (Spanish Society of Rheumatology) z 2010 r. pierwszą linię leczenia ZZSK powinny stanowić NLPZ, ponieważ powodują szybką poprawę objawów, szczególnie bólu, funkcjonowania i sztywności. Jednak 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony minimum 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane, należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa.

Dostawowe lub okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest zalecane tylko w wyjątkowych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym.

Spośród leków modyfikujących przebieg choroby w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.

Terapia biologiczna jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ, LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregośkolwiek z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby.

W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anty-TNF nie jest wskazane.

Synowektomię i leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne.<sup>38</sup>

#### 1.1.6.1.4 Wytyczne British Society for Rheumatology

Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology<sup>39</sup> z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNFalfa u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNFalfa może być właściwe, jeśli:

- choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie;
- ZZSK jest aktywne: BASDAI  $\geq$  4 punkty oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień)  $\geq$  4 cm, oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu;
- niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanymi kolejno w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów).

Schemat leczenia powinien być zgodny z zaleceniami producenta. Po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi klinicznej leczenie powinno być regularnie weryfikowane w celu zapewnienia, że pacjent otrzymuje minimalną dawkę potrzebną do podtrzymania efektu klinicznego.

#### 1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych

W Analizie Weryfikacyjnej<sup>40</sup> preparatu Simponi (golimumab) AOTM powołuje się na opinie anonimowych ekspertów oraz konsultanta krajowego, którzy wskazują m.in. technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu, technologię medyczną uważaną za najskuteczniejszą w danym wskazaniu oraz technologie medyczne zalecane do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce. Opinie ekspertów dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Konsultant Krajowy	<u>I linia:</u> NLPZ (100%) <u>II linia:</u> anty-TNF $\alpha$ (10%) <u>III linia:</u> brak	Diklofenak	<u>I linia:</u> NLPZ przez 4 tyg. <u>II linia:</u> anty-TNF $\alpha$
Ekspert 1	1. >80% chorych: NLPZ 2. Ok. 10-15%: NLPZ + sulfasalazyna 3. <0,3%: leczenie biologiczne 4. Pozostali pacjenci bez	Leczenie biologiczne: infliksymab, adalimumab, etanercept	Leczenie biologiczne anty-TNF $\alpha$

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	stałego leczenia farmakologicznego		
Ekspert 2	<p><u>I linia:</u> NLPZ (80%), brak aktywnego leczenia (15%), fizjoterapia (80%)</p> <p><u>II linia:</u> kolejne NLPZ (85%), brak aktywnego leczenia (15%), fizjoterapia (80%)</p> <p><u>III linia:</u> NLPZ + inhibitory TNF<math>\alpha</math> (15%)</p>	NLPZ + anty-TNF $\alpha$	Po nieskuteczności NLPZ dołączenie anty-TNF $\alpha$
Ekspert 3	<p><u>I linia:</u> NLPZ (95%); GKS miejscowo</p> <p><u>II linia:</u> sulfasalazyna (80%), metotreksat w postaci obwodowej (20%), inhibitory TNF<math>\alpha</math> w postaci osiowej</p> <p><u>III linia:</u> inhibitory TNF<math>\alpha</math></p>	<p>Leczenia zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących.</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii II linii (NLPZ) postaci osiowej ZZSK wykazano skuteczność inhibitorów TNF<math>\alpha</math>. Klasycznym LMPCh o udowodnionej skuteczności jest sulfasalazyna.</p> <p>Poszczególne preparaty z grupy anty-TNF<math>\alpha</math> mają porównywalną skuteczność, choć brak jest bezpośrednich porównań.</p>	Zgodnie z EULAR 2010 golimumab jest rekomendowany w terapii chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. W przypadku współistniejącej choroby Leśniowskiego-Crohna w terapii skuteczniejsze wydają się być przeciwciała monoklonalne (infliksymab, adalimumab; brak badań dla golimumabu).
Ekspert 4	<p><u>I linia:</u> NLPZ + ew. LMPCh przy współistniejącym zapaleniu stawów obwodowych i/lub zapaleniu przyczepów ścięgnistych (99%)</p> <p><u>II linia:</u> NLPZ + ew. inny LMPCh przy współistniejącym zapaleniu przyczepów ścięgnistych (80%)</p> <p><u>III linia:</u> leki biologiczne z grupy anty-TNF<math>\alpha</math> + ew. utrzymanie dotychczasowego leczenia</p>	Leki biologiczne z grupy anty-TNF $\alpha$ .	<p><u>I linia:</u> NLPZ, przy zajęciu stawów obwodowych lub przyczepów ścięgnistych możliwość stosowania sulfasalazyny</p> <p><u>II linia:</u> anty-TNF<math>\alpha</math></p> <p><u>III linia:</u> przy braku skuteczności jednego anty-TNF<math>\alpha</math> korzystna jest zmiana na inny z tej grupy</p>

### 1.1.6.3 Inhibitory TNF- $\alpha$

Jedna z hipotez rozwoju ZZSK wiąże się z TNF- $\alpha$ , który produkowany jest m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- $\alpha$  powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin i cząsteczek adhezyjnych, które powodują rekrutację

leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- $\alpha$  stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów.<sup>8,35</sup>

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anti-TNF- $\alpha$ . Mechanizm działania inhibitorów TNF- $\alpha$  polega na wiązaniu rozpuszczalnego i związanego z błonami TNF- $\alpha$ , a przez to – blokowaniu jego interakcji z receptorami p55 i p75. Prowadzi to do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.<sup>41</sup> Ponadto infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF oraz hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.<sup>42</sup>

W chwili obecnej rejestrację EMA w ZZSK posiada 5 inhibitorów TNF- $\alpha$ : certolizumab pegol, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz etanercept. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK.<sup>43</sup>

Zgodnie z zaleceniami EULAR, terapia anti-TNF powinna być włączona u pacjentów z przewlekłym ciężkim ZZSK, aktywnym mimo prowadzenia konwencjonalnego leczenia. Według stanowiska EULAR u pacjentów z osiowymi objawami choroby brak jest dowodów na obligatoryjne leczenie LMPCh przed lub w trakcie leczenia anti-TNF.

Konsensus ASAS dotyczący leczenia anti-TNF w ZZSK z 2006 roku:<sup>31</sup>

- Rozpoznanie: pacjenci spełniają zmodyfikowane kryteria New York dla rozpoznania ZZSK.
- Aktywny proces chorobowy zdefiniowany jako proces trwający od co najmniej 4 tygodni, BASDAI  $\geq 4$  oraz opinia eksperta.
- Wcześniejsza terapia:
  - adekwatna próba leczenia przy użyciu co najmniej 2 leków z grupy NLPZ (co najmniej 3-miesięczne leczenie maksymalną rekomendowaną lub tolerowaną dawką leku, jeśli nie ma przeciwwskazań lub leczenie krótsze niż 3 miesiące, jeżeli zostało przerwane na skutek nietolerancji, działań toksycznych lub przeciwwskazań),
  - pacjenci jedynie z osiowymi objawami choroby nie muszą być leczeni LMPCh przed rozpoczęciem leczenia anti-TNF,
  - pacjenci z objawami obwodowymi muszą mieć co najmniej jedną niewystarczającą odpowiedź na miejscowe podanie GKS,
  - pacjenci z przewlekłymi objawami obwodowymi muszą mieć próbę leczenia sulfasalazyną,
  - pacjenci z objawami zapalenia przyczepów ścięgniętych, u których nie powiodło się miejscowe leczenie.
- Przeciwwskazania do leczenia anti-TNF: ciąża lub karmienie piersią, aktywna infekcja, wysokie ryzyko infekcji (w tym: przewlekłe owrzodzenie podudzi, gruźlica w wywiadzie, infekcyjne zapalenie stawów w ciągu ostatnich 12

miesiący, infekcyjne lub niezidentyfikowane zapalenie protez stawowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przewlekłe lub nawracające infekcje układu oddechowego, stały cewnik w drogach moczowych), rumień lub stwardnienie rozsiane, nowotwory lub stany przednowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz nowotworów zdiagnozowanych i leczonych co najmniej 10 lat wcześniej).

W 2010 roku populację przeznaczoną do leczenia anty-TNF $\alpha$  rozszerzono o pacjentów spełniających kryteria ASAS dla rozpoznania osiowej spondyloartropatii. Rozszerzenie rekomendacji pozwala na włączenie pacjentów z ZZSK we wczesnym stadium, z zapaleniem stawów kręgosłupa widocznym na rezonansie magnetycznym, ale bez zmian widocznych RTG. Kryteria rozpoznania spondyloartropatii wg ASAS opisano w rozdziale 1.1.5.2 oraz w załączniku 13. W leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian w RTG rejestrację EMA posiada jedynie adalimumab i certolizumab pegol.

#### **1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych**

AOTM rekomenduje finansowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu ZZSK w ramach Programu Lekowego obowiązującego od 1 lipca 2012 roku.<sup>44</sup>

Zgodnie ze stanowiskiem nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF $\alpha$  praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.

Na stronie AOTM odszukano również Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką,

aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej 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.

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 ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	<p><u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF<math>\alpha</math> praktycznie</p>	Nie dostępna

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.	
w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> 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 obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Równocześnie Prezes AOTM przychyłając się do sugestii RP, uważa za zasadne finansowanie golimumabu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań</p>



Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.	bezpośrednio porównujących golimumab z innymi 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-alfa. Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem RP, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.

#### 1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK

W Polsce leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- $\alpha$  realizowane jest w ramach Programu Lekowego.<sup>44</sup> Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. w ramach programu finansowane jest leczenie adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem.

Do programu mogą zostać włączeni chorzy, u których ustalono na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich rozpoznanie ZZSK oraz z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, którzy wykazują niezadowalającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez co najmniej 3 miesiące (niepodawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce. W celu wykazania niezadowalającej odpowiedzi na tradycyjnie stosowane leki należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniowych.

Stosowane w niniejszym Programie Lekowym leki należy podawać według następującego schematu:

- adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
- etanercept we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg podskórnym co tydzień;

- infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni.

Za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 cm oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

#### **1.1.6.3.3 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK**

Wnioskowane jest finansowanie certolizumabu pegol w ramach nowego Programu Lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK certolizumabem pegol (ICD-10: M 45, M46.8).”

Do programu kwalifikuje się:

- pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich lub rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowobiodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK);
- pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych przez co najmniej 4 tygodnie (niepodawanych w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniętych;
- pacjentów z utratą odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie inhibitorem TNF alfa oraz pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem TNF alfa, u których wystąpiły działania niepożądane na stosowany lek lub substancje pomocnicze.

**Certolizumab pogol (Cimzia)** należy podawać w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 200 mg podskórnie co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Szczegółowy zapis projektu Programu Lekowego przedstawiono w Aneksie 13.

## 1.2 Interwencja

### 1.2.1 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	certolizumab pegol
Opatentowane nazwy handlowe	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (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	01.10.2009

#### Mechanizm działania<sup>1</sup>

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$ , ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  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.

#### Wskazania rejestracyjne leku

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)

<sup>1</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

#### 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.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

#### Osiowa spondyloartropatia

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

### **1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych**

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na:

- rekomendacje AOTM;
- rekomendacje innych agencji.

### **1.2.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) lub spondyloartropatii osiowej bez zmian w RTG.

### **1.2.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych**

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania certolizumabu pegol u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) lub spondyloartropatią osiową bez zmian w RTG:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;

- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację dla preparatu Cimzia z 2011 r. na stronie brytyjskiej National Horizon Scanning Centre. NHSC rekomenduje certolizumab pegol jako drugą lub trzecią linię leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 LMPCh.

Na żadnej ze stron nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania certolizumabu pegol w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK.

Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
			Certolizumab pegol		
Europa	Wielka Brytania	NHSC	poz.	sierpień 2011	Certolizumab pegol jako druga lub trzecia linia leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 LMPCh

## 1.3 Komparatory

### 1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

#### 1.3.1.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu zidentyfikowane i wcześniej opisane wytyczne kliniczne oraz rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.

Rada Konsultacyjna AOTM, zgodnie ze stanowiskiem nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. W argumentacji Rady Konsultacyjnej dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu,

etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF $\alpha$  praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Stanowisko to jest spójne z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, które wskazują na konieczność zastosowania leczenia biologicznego w przypadku aktywnej postaci ZZSK mimo stosowania leczenia konwencjonalnego.

Leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- $\alpha$  jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).<sup>45</sup> 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.<sup>45</sup>

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<sup>2</sup> możliwych do zastosowania 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 15).

---

<sup>2</sup> **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, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

### 1.3.1.2 Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych

Ze względu na niedawne wprowadzenie nowych kryteriów oraz niewielką liczbę badań RCT w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian w RTG, dotychczas nie zostały opublikowane wytyczne leczenia dedykowane tej szczególnej grupie pacjentów. Autorzy wytycznych ASAS/EULAR z 2010 r. dotyczących leczenia ZZSK mają świadomość, że leczenie chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych jest również bardzo ważnym zagadnieniem. Aktualnie NICE przygotowuje rekomendację łączącą dokumenty TA143 i TA233, dotyczące stosowania adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu i golimumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na styczeń 2015 r.

Warto podkreślić, że dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- $\alpha$  są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK.<sup>1</sup> Spośród dostępnych inhibitorów TNF- $\alpha$  rejestrację we wskazaniu leczenie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK posiada jedynie adalimumab, który będzie komparatorem dla certolizumabu pegol w niniejszej analizie.

## 1.3.2 Charakterystyka poszczególnych komparatorów

### 1.3.2.1 Adalimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	adalimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB04)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Abbott Laboratories Ltd. Queenborough Kent ME11 5EL United Kingdom
Data dopuszczenia do obrotu w UE	8.09.2003

### Mechanizm działania<sup>3</sup>

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

<sup>3</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.



Konfekcjonowany jest jako przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiołka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

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. Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy, które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

## **Wskazania rejestracyjne leku**

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

### Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

### Pozostałe wskazania rejestracyjne adalimumabu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

### Dawkowanie i sposób podawania

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. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach 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.

### 1.3.2.2 Etanercept

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	etanercept
Opatentowane nazwy handlowe	Enbrel®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB01)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire, SL6 0PH, UK
Data dopuszczenia do obrotu w UE	3.02.2000

### Mechanizm działania<sup>4</sup>

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem

---

<sup>4</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Enbrel jest konfekcjonowany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem. Każda fiolka produktu zawiera 25 lub 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH2 i CH3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH1 obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego zdolność do neutralizowania zależnego od TNF $\alpha$ , hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi  $1,7 \times 10^6$  jednostek/mg.

## **Wskazania rejestracyjne leku**

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

### Pozostałe wskazania rejestracyjne etanerceptu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczycyca zwykła (plackowata);
- łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.

## **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

### Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu. Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

### 1.3.2.3 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	infliksymab
Opatentowane nazwy handlowe	Remicade®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (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	13.08.1999

#### Mechanizm działania<sup>5</sup>

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 $\alpha$  - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF $\alpha$  w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF $\alpha$ . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwił gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF $\alpha$ , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF $\alpha$ .

#### Wskazania rejestracyjne leku

##### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

##### Pozostałe wskazania rejestracyjne infliksymabu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;

<sup>5</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

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 godzin 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.

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.

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dzieci i młodzieży

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

#### 1.3.2.4 Golimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	golimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Centocor B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Data dopuszczenia do obrotu w UE	1.10.2009

#### Mechanizm działania<sup>6</sup>

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym w klasie IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA. Konfekcjonowany jest jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Jeden wstrzykiwacz 0,5 ml zawiera 50 mg golimumabu.

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ), zapobiegając wiązaniu się TNF- $\alpha$  z jego receptorami. Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- $\alpha$  ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab. Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego relatywnie do grupy placebo i grupy leczonej produktem Simponi®, powodującą znaczące zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF- $\alpha$ , oraz u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi® i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

<sup>6</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

## **Wskazania rejestracyjne leku**

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

### Pozostałe wskazania rejestracyjne golimumabu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- łuszczycowe zapalenie stawów.

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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.

Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u 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.

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.

## **1.4 Oceniane punkty końcowe**

Zgodnie z ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), ocenę skuteczności terapii spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK przeprowadza się wielotorowo, oceniając m.in. takie domeny, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa oraz inne. Zestaw narzędzi do oceny skuteczności terapii

kontrolujących przebieg choroby (DC-ART, ang. *disease-controlling antirheumatic treatments*) przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 4. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.**

Domena	Narzędzie
Sprawność fizyczna	BASFI
Ból	NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa w nocy, odnosząca się do ostatniego tygodnia. NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
Ruchomość kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruchomość klatki piersiowej.</li> <li>• Zmodyfikowany test Schobera.</li> <li>• Test „odległość potylicy i ściana”.</li> <li>• Rotacja szyi na lewo i prawo.</li> <li>• Zgięcie boczne kręgosłupa/BASMI.</li> </ul>
Pacjent ogólnie	NRS/VAS - ocena odnosi się do ostatniego tygodnia.
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgnowe	Sztywność stawów (liczba stawów: 0-44). Poddane walidacji skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgniowych, np. MASES, San Francisco, Berlin
Rentgen kręgosłupa	Odcinek lędźwiowy z prawej i lewej strony. Odcinek szyjny z prawej i lewej strony.
Sztywność	NRS/VAS - trwanie porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu.
Wskaźniki stanu zapalnego	Białko C-reaktywne (CRP) albo OB (ESR).
Zmęczenie	Pytanie wskaźnika BASDAI, odnoszące się do oceny zmęczenia i męczliwości.

Zestaw narzędzi do oceny klinicznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono w tabeli 5. W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są takie same narzędzia oceny klinicznej.

**Tabela 5. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK.**

Domena	Narzędzie
Sprawność fizyczna	BASFI
Ból	NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa w nocy, odnosząca się do ostatniego tygodnia. NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
Ruchomość kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruchomość klatki piersiowej.</li> <li>• Zmodyfikowany test Schobera.</li> <li>• Test „odległość potylicy i ściana”.</li> <li>• Rotacja szyi na lewo i prawo.</li> <li>• Zgięcie boczne kręgosłupa/BASMI.</li> </ul>
Pacjent ogólnie	NRS/VAS - ocena aktywności choroby, odnosząca się do ostatniego tygodnia.
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgnowe	Sztywność stawów (liczba stawów: 0-44). Poddane walidacji skale oceniające zapalenie przyczepów



	ścięgnistych, np. MASES, San Francisco, Berlin.
Sztywność	NRS/VAS – trwanie porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu.
Wskaźniki stanu zapalnego	Białko C- reaktywne (CRP) albo OB (ESR).
Zmęczenie	Pytanie wskaźnika BASDAI, odnoszące się do oceny zmęczenia i męczliwości.

Poniżej opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS. W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są te same skale oceny odpowiedzi na leczenie.

Ocenę aktywności choroby wykonuje się za pomocą **BASDAI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:

- ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,
- ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,
- ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,
- ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,
- ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia,
- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):

- Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop.
- Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki.
- Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach.
- Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.

- Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu.
- Obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.
- Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu indeksu **BASMI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*). Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.

Kryteria odpowiedzi **ASAS** obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

- całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona);
- globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS);
- niepełnosprawność funkcjonalna – złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI;
- zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5. i 6. podpunktu skali BASDAI).

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen. Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	ZZSK	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli z rozpoznaniem ciężkiej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>certolizumab pegol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>certolizumab pegol</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab</li> <li>etanercept</li> <li>infliksymab</li> <li>golimumab</li> <li>placebo (komparator na potrzeby wykonania porównania pośredniego)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab</li> <li>placebo (komparator na potrzeby wykonania porównania pośredniego)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność oceniana jako wpływ na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby,</li> <li>aktywność choroby,</li> <li>progresję choroby,</li> <li>funkcjonowanie pacjentów;</li> </ul> </li> <li>jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość zdarzeń niepożądanych,</li> <li>częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> </li> </ul> <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS,</li> <li>uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS,</li> <li>następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność oceniana jako wpływ na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby,</li> <li>aktywność choroby,</li> <li>progresję choroby,</li> <li>funkcjonowanie pacjentów;</li> </ul> </li> <li>jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość zdarzeń niepożądanych,</li> <li>częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> </li> </ul> <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS,</li> <li>uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS,</li> <li>następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.</li> </ul>

## 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 bazy 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 bazy 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 bazie danych <http://www.clinicaltrials.gov/>.

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 29.10.2013.

Dodatkowo w dniu 03.02.2014 wykonano ponowne przeszukiwanie baz danych Medline, Embase i The Cochrane Library nie odnajdując dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do opracowania.

### 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, polskim, francuskim i niemieckim. 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 rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich;
  - dorośli pacjenci (wiek  $\geq$  18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS.
- Badana interwencja:
  - certolizumab pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
- Komparatory bezpośrednie:
  - w populacji chorych z ZZSK:
    - adalimumab,
    - golimumab,
    - etanercept,
    - infliksymab,
  - w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:
    - adalimumab.
- Komparatory wykorzystane w porównaniu pośrednim:
  - placebo.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów,
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
  - jakość życia.
- Metodyka badania:

- prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją,
- horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz 6 tygodni w przypadku infliksymabu ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK lub kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych;
- pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniastych jako jedynym objawem spondyloartropatii;
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;
- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz <6 tygodni w przypadku infliksymabu;
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.

Badana interwencja:

- certolizumab pegol w dawce innej niż wnioskowana (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie).

Komparator:

- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.F.) 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 ze wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących tego samego badania, ale jedynie dane z tych o najwyższej wiarygodności zostały uwzględnione w analizie (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 (tabela 6). 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 (M.F. 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.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność certolizumabu pegol z innymi inhibitorami TNF- $\alpha$  (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Bucher, o ile sposób oceny skuteczności (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego bądź średniej ważonej różnicy oszacowanych przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*; Review Manager ver. 5.2.3).

Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji Pavy 2005 za istotną klinicznie poprawę na skali BASFI uznano zmianę  $>0,7$  na skali VAS (0-10).<sup>46</sup>

### **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.



## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem certolizumabu pegol z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawia Aneks 1.

W toku przeszukiwań baz danych 975 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 74 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 53 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu z innymi inhibitorami TNF $\alpha$  włączono:

- w odniesieniu do populacji z zeszywniejącym zapaleniem stawów kręgosłupa:
  - 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol;
  - 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu;
  - 4 RCT (16 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu;
  - 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu;
  - 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu;
- w odniesieniu do populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:
  - 1 RCT (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol;
  - 2 RCT (2 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, spełniających kryteria włączenia.

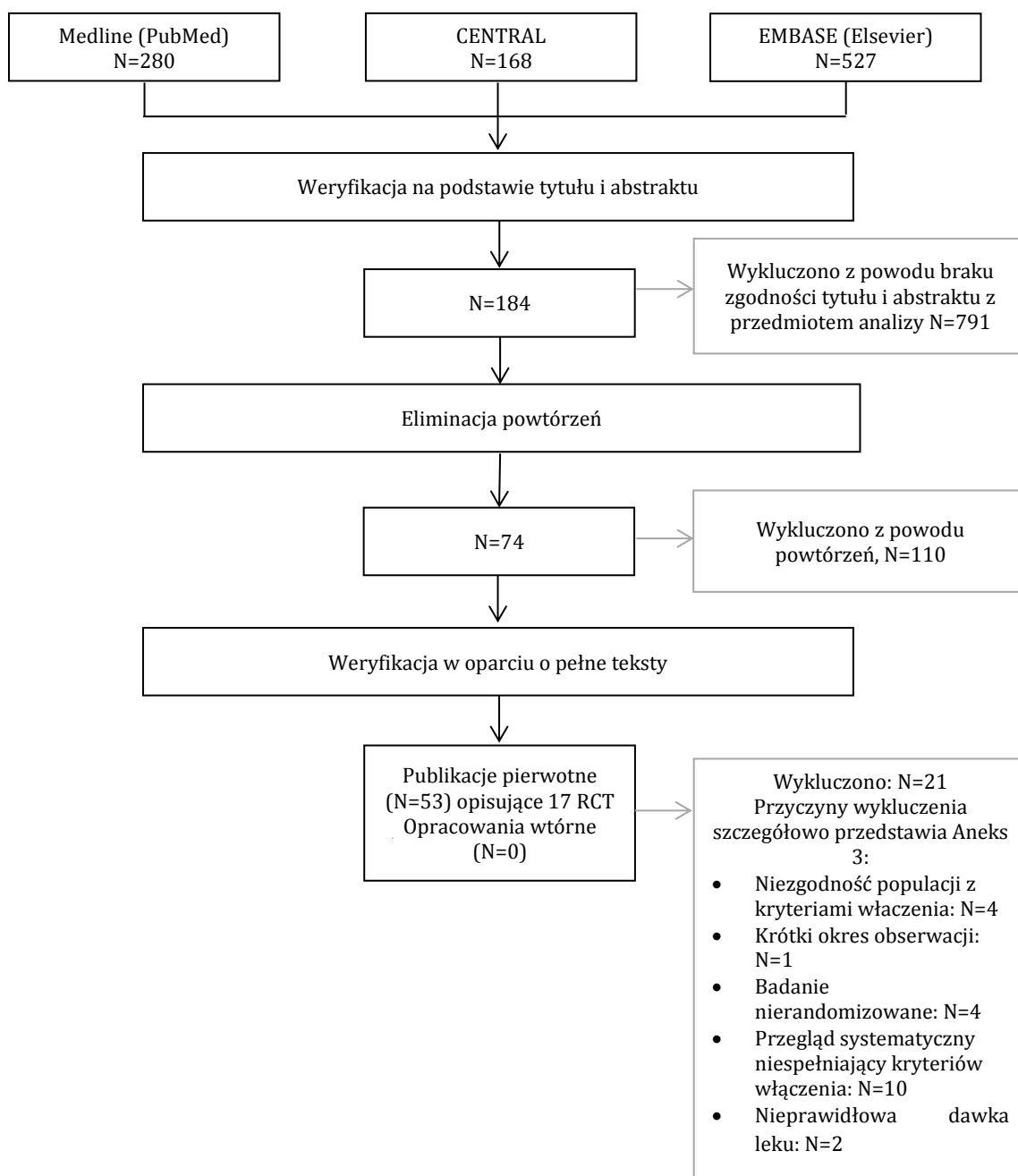
Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (M.F., M.P.) w zakresie selekcji prac.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawia aneks 2. Przyczyny wykluczenia prac, które oceniano na poziomie pełnego tekstu przedstawia aneks 3.

Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), przedstawiono w aneksie 9.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



## 4.2 Badania wtórne

Zaplanowano włączenie do analizy opracowań wtórnych oceniających zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego,
- oceniały skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w wyżej wymienionych wskazaniach,
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu),
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch istotnych baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień).

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających powyższe kryteria.

## 4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale opisano 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 tabeli 6.

#### **4.3.1.1 Błąd selekcji (selection bias)**

##### **Certolizumab pegol**

Badanie RAPID-axSpA zostało opisane jako randomizowane (niskie ryzyko błędu selekcji), nie mniej ukrycie kodu randomizacji nie zostało opisane w tym badaniu (niejasne ryzyko błędu selekcji).

##### **Golimumab**

Badanie GO-RAISE zostało opisane jako randomizowane (niskie ryzyko błędu selekcji), a opis ukrycia kodu randomizacji był właściwy (niskie ryzyko błędu selekcji).

##### **Adalimumab**

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały opisane jako randomizowane, jednak tylko w badaniu Huang 2013 ryzyko błędu selekcji oceniono jako niskie. W pozostałych badaniach opis metody randomizacji jest niewystarczający (niejasne ryzyko błędu selekcji). W 4 badaniach (ATLAS, Hu 2012, M03-606, Haibel 2008) opisano ukrycie kodu randomizacji. W pozostałych 2 badaniach (Huang 2013, ABILITY-1) ukrycie kodu randomizacji jest nieopisane (niejasne ryzyko błędu selekcji).

##### **Etanercept**

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały opisane jako randomizowane, jednak tylko w badaniu Davis 2003 ryzyko błędu selekcji oceniono jako niskie. W pozostałych badaniach opis metody randomizacji jest niewystarczający (niejasne ryzyko błędu selekcji). W 5 zidentyfikowanych badaniach opisano ukrycie kodu randomizacji. Jedynie w badaniu Barkham 2010 ukrycie kodu randomizacji jest nieopisane (niejasne ryzyko błędu selekcji).

##### **Infliksymab**

Wszystkie zidentyfikowane prace zostały opisane jako randomizowane, jednak tylko w 2 badaniach (Braun 2002, Marzo-Ortega 2005) ryzyko błędu selekcji oceniono jako niskie. W badaniu ASSERT opis metody randomizacji jest niewystarczający (niejasne ryzyko błędu selekcji). We wszystkich zidentyfikowanych badaniach opisano ukrycie kodu randomizacji.

#### **4.3.1.2 Błąd wykonania (performance bias)**

##### **Certolizumab pegol**

Badanie RAPID-axSpA zostało przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (niskie ryzyko błędu wykonania), a opis zaślepienia jest wystarczający do oceny ryzyka błędu (niskie ryzyko błędu wykonania).

### **Golimumab**

Badanie GO-RAISE zostało przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby (niskie ryzyko błędu wykonania), a opis zaślepienia jest wystarczający do oceny ryzyka błędu (niskie ryzyko błędu wykonania).

### **Adalimumab**

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, a opis zaślepienia był wystarczający do oceny ryzyka błędu (niskie ryzyko błędu wykonania).

### **Etanercept**

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, a opis zaślepienia był wystarczający do oceny ryzyka błędu (niskie ryzyko błędu wykonania).

### **Inflixymab**

Wszystkie zidentyfikowane badania zostały przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby, a opis zaślepienia był wystarczający do oceny ryzyka błędu (niskie ryzyko błędu wykonania).

#### **4.3.1.3 Błąd detekcji (detection bias)**

##### **Certolizumab pegol**

W badaniu RAPID-axSpA ryzyko błędu detekcji jest niejasne.

##### **Golimumab**

W badaniu GO-RAISE ryzyko błędu detekcji jest niejasne.

##### **Adalimumab**

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, z wyjątkiem badania M03-606 zaślepienie oceny wyników końcowych było niejasne (niejasne ryzyko błędu detekcji). W badaniu M03-606 ocena wyników końcowych była zaślepią (niskie ryzyko błędu detekcji).

##### **Etanercept**

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, z wyjątkiem badania Davis 2003 zaślepienie oceny wyników końcowych było niejasne (niejasne ryzyko błędu detekcji). W badaniu Davis 2003 ocena wyników końcowych była zaślepią (niskie ryzyko błędu detekcji).

##### **Inflixymab**

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach, z wyjątkiem badania Marzo-Ortega 2005 zaślepienie oceny wyników końcowych było niejasne (niejasne ryzyko błędu detekcji).

W badaniu Marzo-Ortega 2005 ocena wyników końcowych była zaślepią (niskie ryzyko błędu detekcji).

#### **4.3.1.4 Błąd utraty (attrition bias)**

##### **Certolizumab pegol**

W badaniu RAPID-axSpA ryzyko błędu utraty jest wysokie.

##### **Golimumab**

W badaniu GO-RAISE ryzyko błędu utraty jest niskie.

##### **Adalimumab**

W 1 zidentyfikowanym badaniu (Hu 2012) ryzyko błędu utraty oceniono jako niejasne. W pozostałych badaniach ryzyko błędu utraty jest niskie.

##### **Etanercept**

W 3 zidentyfikowanych badaniach (van der Heijde 2006, Davis 2003, SPINE) ryzyko błędu utraty oceniono jako wysokie. W pozostałych badaniach ryzyko błędu utraty jest niskie.

##### **Infliksymab**

W badaniu Marzo-Ortega 2005 ryzyko błędu utraty oceniono jako wysokie. W badaniu Braun 2002 i ASSERT ryzyko błędu utraty oszacowano jako niskie.

#### **4.3.1.5 Błąd raportowania (reporting bias)**

##### **Certolizumab pegol**

W badaniu RAPID-axSpA nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

##### **Golimumab**

W badaniu GO-RAISE nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

##### **Adalimumab**

W 5 zidentyfikowanych badaniach nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania). Jedynie w badaniu ABILITY-1 ryzyko błędu raportowania było niejasne.

##### **Etanercept**

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

## **Inflixymab**

W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie stwierdzono selektywnego raportowania (niskie ryzyko błędu raportowania).

### **4.3.1.6 Ocena ogólna ryzyka błędu**

#### **Certolizumab pegol**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu RAPID-axSpA oceniono jako wysokie, ze względu na niejasności w zakresie ukrycia kodu randomizacji oraz niejasnego ryzyka błędu wykonania, a także wysokie ryzyko błędu utraty.

#### **Golimumab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu RAPID-axSpA oceniono jako niskie, mimo niejasnego ryzyka błędu wykonania.

#### **Adalimumab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w 5 ze zidentyfikowanych badań oceniono jako niejasne, co wynikało głównie z niejasności w opisie metody randomizacji i niejasnego ryzyka błędu detekcji. W badaniu Huang 2013 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie.

#### **Etanercept**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w 3 ze zidentyfikowanych badań oceniono jako niejasne, co wynikało głównie z niejasności w opisie metody randomizacji i niejasnego ryzyka błędu detekcji. W 3 zidentyfikowanych badaniach (van der Heijde 2006, Davis 2003, SPINE) ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie, ze względu na niejasności w opisie metody randomizacji oraz niejasnego ryzyka błędu wykonania, a także wysokie ryzyko błędu utraty.

#### **Inflixymab**

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu Braun 2002 oceniono jako niskie. Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu ASSERT oceniono jako niejasne, co wynikało głównie z niejasności w opisie metody randomizacji i niejasnego ryzyka błędu detekcji. W 2 badaniu Marzo-Ortega 2005 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie, głównie ze względu na wysokie ryzyko błędu utraty.

**Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań pierwotnych.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i badanych	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko błędu systematycznego
<b>Certolizumab pegol</b>							
RAPID-axSpA	niskie	niejasne	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie
<b>Golimumab</b>							
GO-RAISE	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie
<b>Adalimumab</b>							
ATLAS	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Huang 2013	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie
Hu 2012	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niejasne
M03-606	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niejasne
ABILITY-1	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niejasne	niejasne
Haibel 2008	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
<b>Etanercept</b>							
Barkham 2010	niejasne	niejasne	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Calin 2004	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Davis 2003	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Gorman 2002	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
SPINE	niejasne	niskie	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie
van der Heijde 2006	niejasne	niskie	niskie	niejasne	wysokie	niskie	wysokie
<b>Inflixymab</b>							
ASSERT	niejasne	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niejasne
Braun 2002	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie
Marzo-Ortega 2005	niskie	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie

**Legenda:**



- Ogólna jakość (na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.)
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu.

### **4.3.2 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad**

Oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do opracowania przeprowadzono na podstawie kryteriów opisanych w 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.

#### **4.3.2.1 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)**

##### **Certolizumab pegol**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

##### **Golimumab**

Jedno zidentyfikowane badania cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

##### **Adalimumab**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

##### **Etanercept**

Trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

##### **Inflixymab**

Dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno badania miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD - ZZSK.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
Certolizumab pegol						
RAPID-axSpA	1	0	1	0	1	3
Golimumab						
GO-RAISE	1	1	1	1	1	5
Adalimumab						
ATLAS	1	0	1	1	1	4
Huang 2013	1	0	1	0	1	3
Hu 2012	1	0	1	0	0	2
M03-606	1	0	1	0	0	2
Etanercept						
Barkham 2008	1	0	1	0	0	2
Calin 2004	1	0	1	1	1	4
Davis 2003	1	1	1	1	1	5
Gorman 2002	1	0	1	0	1	3
SPINE	1	0	1	1	1	4
van der Heijde 2006	1	0	1	0	1	3
Inflixymab						
ASSERT	1	0	1	1	1	4
Braun 2002	1	1	0	0	1	3
Marzo-Ortega 2005	1	1	1	0	1	4

#### **4.3.2.2 Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK**

##### **Certolizumab pegol**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 8.

##### **Adalimumab**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
<b>Certolizumab pegol</b>						
<b>RAPID-axSpA</b>	1	0	1	0	1	<b>3</b>
<b>Adalimumab</b>						
<b>ABILITY-1</b>	1	0	1	0	1	<b>3</b>
<b>Haibel 2008</b>	1	0	1	1	1	<b>4</b>

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych

Analiza wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol objęła jedynie dawkę 200 mg co 2 tygodnie, zgodnie z zapisem w projekcie programu lekowego. Analiza wyników objęła dane z 12. i 24. tygodnia obserwacji. W zakresie tych punktów końcowych, dla których było to możliwe przeprowadzono porównanie pośrednie z adalimumabem, golimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

### 5.1 Skuteczność leczenia – ZZSK

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:
  - golimumab;
  - adalimumab;
  - etanercept;
  - infliksymab.

#### 5.1.1 Ocena heterogeniczności populacji

##### 5.1.1.1 Certolizumab vs golimumab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ ;
- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 14. tydzień w badaniu GO-RAISE.

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

- odmienna konstrukcja opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-axSpA i GO-RAISE (w badaniu RAPID-axSpA pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 byli randomizowani do leczenia certolizumabem w dawce 200 mg Q2W lub 400 mg Q4W, natomiast w badaniu GO-RAISE pacjenci z

grupy placebo, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 otrzymali golimumab w dawce 50 mg, a pacjenci z grupy golimumabu 50 mg – dawkę 100 mg), co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;

- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność grup pacjentów w obu badaniach;
- nasilenie objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP) wskazuje na porównywalność populacji w obu badaniach.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

#### 5.1.1.2 Certolizumab vs adalimumab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ .

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-PsA, ATLAS, M03-606, podczas gdy w badaniu Huang 2013 i Hu 2012 nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- porównywalna konstrukcja opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-PsA oraz ATLAS i M03-606;

- we wszystkich 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). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

### 5.1.1.3 Certolizumab vs etanercept

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ ;
- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 12. lub 16. tydzień w badaniach dla etanerceptu.

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-PsA, podczas gdy w badaniach dla etanerceptu nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

### 5.1.1.4 Certolizumab vs infliksymab

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



- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ .

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i niewielkie w rozkładzie wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-PsA, podczas gdy w badaniach dla infliksymabu nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **korzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **fałszywie zawyżony**):

- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 10. lub 12. tydzień w badaniach dla infliksymabu.

## 5.1.2 ASAS20

### 5.1.2.1 Certolizumab pegol

Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 56,9% i 36,8%; RR=1,55 [95%CI: 1,04; 2,31], p=0,0332). W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 67,7% i 33,3%; RR=2,03 [95%CI: 1,36; 3,04], p=0,0006).

W przypadku certolizumabu 400 mg otrzymano porównywalne wyniki do tych dla certolizumabu 200 mg – odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania: RR=1,74 (95% CI: 1,18; 2,58), p=0,0054, NNT=3,64 (95% CI: 2,2; 10,3) oraz RR=2,09 (95% CI: 1,39; 3,14), p=0,0004, NNT=2,75 (95% CI: 1,9; 5,2).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=1,64 (95% CI: 1,13; 2,37), p=0,0089, NNT=4,26 (95% CI: 2,6; 12,1) oraz RR=2,06 (95% CI: 1,40; 3,03), p=0,0003, NNT=2,84 (95% CI: 2,0; 4,9).

**Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	37 (56,9)	57	21 (36,8)	1,55 (1,04; 2,31)	0,0332	5,0 (2,7; 36,9)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	44 (67,7)	57	19 (33,3)	2,03 (1,36; 3,04)	0,0006	2,9 (2,0; 5,7)

**Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	21 (64,3)	57	21 (36,8)	1,74 (1,18; 2,58)	0,0054	3,64 (2,2; 10,3)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	19 (36,8)	57	19 (33,3)	2,09 (1,39; 3,14)	0,0004	2,75 (1,9; 5,2)

**Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	121	73 (60,3)	57	21 (36,8)	1,64 (1,13; 2,37)	0,0089	4,26 (2,6; 12,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	121	83 (68,6)	57	19 (33,3)	2,06 (1,40; 3,03)	0,0003	2,84 (2,0; 4,9)

### 5.1.2.2 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 59,4% i 21,8%; RR=2,73 [95%CI: 1,75; 4,24], p<0,001).

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 55,8% i 23,1%; RR=2,42 [95%CI: 1,57; 3,72], p<0,001).

Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. i 24. tygodniu - ZZSK - golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE - 14 tyg.	138	82 (59,4)	78	17 (21,8)	2,73 (1,75; 4,24)	<0,001	2,7 (1,4; 6,1)
GO-RAISE - 24 tyg.	138	77 (55,8)	78	18 (23,1)	2,42 (1,57; 3,72)	<0,001	3,1 (1,6; 7,6)

### 5.1.2.3 Adalimumab

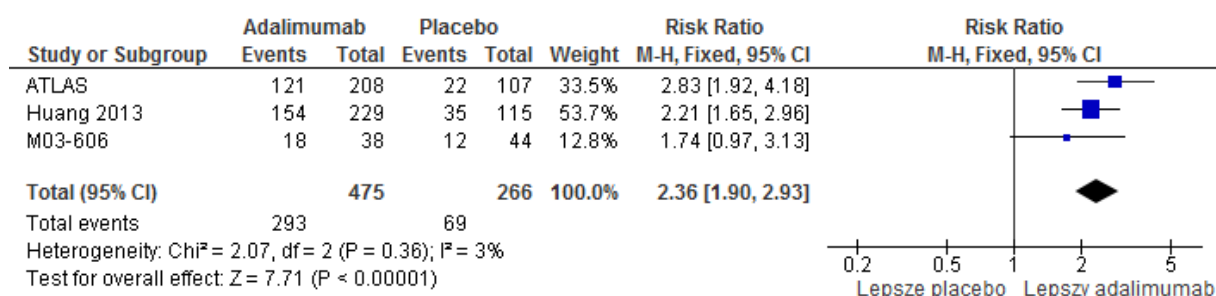
Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu, oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach ATLAS, M03-606 i Huang 2013. Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=2,36 [95% CI: 1,90; 2,93], p<0,001).

Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu - ZZSK - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	121 (58,2)	107	22 (20,6)	2,83 (1,92; 4,18)	<0,001	2,7 (1,5; 5,3)
Huang 2013	229	154 (67,2)	115	35 (30,4)	2,21 (1,65; 2,96)	<0,001	2,7 (2,1; 3,8)
M03-606*	38	18 (47,4)	44	12 (27,3)	1,74 (0,97; 3,13)	0,070	-
Metaanaliza (fixed model)					2,36 (1,90; 2,93)	<0,001	2,8 (2,0; 4,3)

\*dane ze strony clinicaltrials.gov.

Rysunek 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.

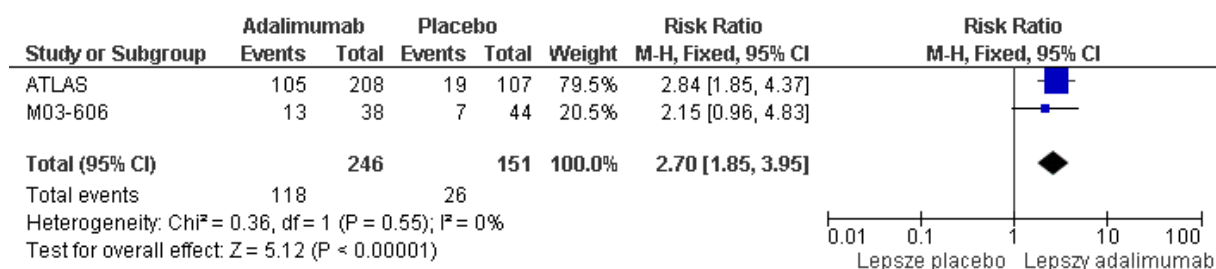


Metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,70 [95% CI: 1,85; 3,95], p<0,001).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	105 (50,5)	107	19 (17,8)	2,84 (1,85; 4,37)	p<0,001	3,1 (1,7; 6,6)
M03-606	38	13 (34,2)	44	7 (15,9)	2,15 (0,96; 4,83)	0,072	-
Metaanaliza (fixed model)					2,70 (1,85; 3,95)	<0,001	3,4 (2,0; 6,8)

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



#### 5.1.2.4 Etanercept

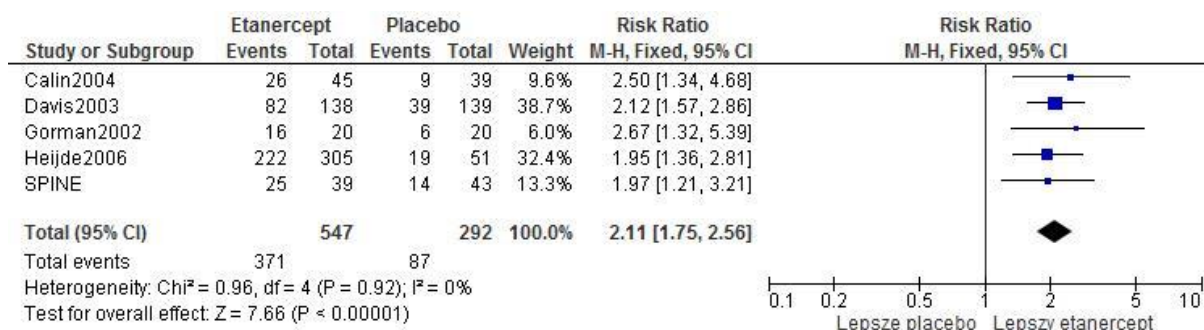
Odpowiedź na leczenie w 12. lub 16. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w większości analizowanych badań. Metaanaliza wyników poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu badania w grupie leczonych etanerceptem

jest ponad 2-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,11 [95% CI: 1,75; 2,56], p<0,001).

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
van der Heijde 2006	305	222 (72,8)	51	19 (37,3)	1,95 (1,36; 2,81)	<0,001	2,8 (1,5; 7,5)
Calin 2004	45	26 (57,8)	39	9 (23,1)	2,50 (1,34; 4,68)	0,002	2,9 (1,2; 12,7)
Davis 2003	138	82 (59,4)	139	39 (28,1)	2,12 (1,57; 2,86)	<0,001	3,2 (1,9; 6,3)
Gorman 2002	20	16 (80,0)	20	6 (30,0)	2,67 (1,32; 5,39)	0,004	2,0 (0,8; 10,4)
SPINE	39	25 (64,1)	43	14 (32,6)	1,97 (1,21; 3,21)	0,007	3,2 (1,4; 14,6)
Metaanaliza (fixed model)					2,11 (1,75; 2,56)	<0,001	3,0 (2,2; 4,5)

Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W badaniu Davis 2003 odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących etanercept w porównaniu do grupy placebo.

**Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.**

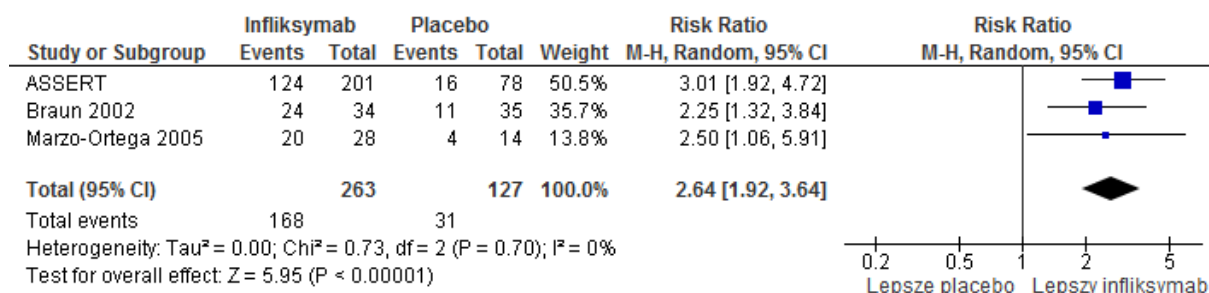
Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Davis2003	138	78 (56,5)	139	31 (22,3)	2,53 (1,80; 3,57)	<0,001	2,9 (1,7; 5,6)

### 5.1.2.5 Infliksymab

Metaanaliza wyników poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest prawie 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,64 [95% CI: 1,92; 3,64], p<0,001).

**Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.**

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ASSERT	201	124 (61,7)	78	16 (20,5)	3,01 (1,92; 4,72)	<0,001	2,4 (1,9; 3,3)
Braun 2002	34	24 (70,6)	35	11 (31,4)	2,25 (1,32; 3,84)	0,003	2,6 (1,6; 5,7)
Marzo-Ortega 2010	28	20 (71,4)	14	4 (28,6)	2,50 (1,06; 5,91)	0,037	2,3 (1,4; 7,2)
Metaanaliza (fixed model)					2,64 (1,92; 3,64)	<0,001	2,44 (2,0; 3,2)

**Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo – metaanaliza.**


### 5.1.2.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem lub etanerceptem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS20 była porównywalna. W przypadku porównania z infliksymabem wynik był istotnie statystycznie na niekorzyść certolizumabu w przypadku porównania

dotyczącego dawki certolizumabu 200 mg. Dla dawki 400 mg wynik był nieistotny statystycznie, podobnie jak dla dawki 200 mg i 400 mg analizowanych łącznie. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 18. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – ZZSK – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,55 (1,04; 2,31)	2,73 (1,75; 4,24)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,57 (0,31; 1,03)	0,67 (0,43; 1,06)	0,73 (0,47; 1,14)	<b>0,59 (0,35; 0,98)</b>
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,03 (1,36; 3,04)	2,42 (1,57; 3,72)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,84 (0,47; 1,51)	0,76 (0,44; 1,32)	0,80 (0,47; 1,36)	-

**Tabela 19. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – ZZSK – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,74 (1,18; 2,58)	2,73 (1,75; 4,24)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,64 (0,35; 1,15)	0,75 (0,48; 1,18)	0,82 (0,53; 1,27)	0,66 (0,4; 1,09)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,09 (1,39; 3,14)	2,42 (1,57; 3,72)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,86 (0,48; 1,56)	0,78 (0,45; 1,37)	0,83 (0,49; 1,41)	-



Tabela 20. Odpowiedź ASAS20 - certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab - ZZSK - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,64 (1,13; 2,37)	2,73 (1,75; 4,24)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,60 (0,34; 1,07)	0,71 (0,46; 1,09)	0,77 (0,51; 1,17)	0,62 (0,38; 1,01)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,06 (1,40; 3,03)	2,42 (1,57; 3,72)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,85 (0,48; 1,52)	0,77 (0,46; 1,29)	0,81 (0,49; 1,36)	-

### 5.1.3 ASAS40

#### 5.1.3.1 Certolizumab pegol

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 40,0% i 19,3%; RR=2,07 [95%CI: 1,13; 3,81], p=0,0189).

W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 47,7% i 15,8%; RR=3,02 [95%CI: 1,57; 5,79], p=0,0009).

W przypadku certolizumabu 400 mg otrzymano porównywalne wyniki do tych dla certolizumabu 200 mg – odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania: RR=2,59 (95% CI: 1,43; 4,68), p=0,0016, NNT=3,26 (95% CI: 2,1; 7,1) oraz RR=3,73 (95% CI: 1,97; 7,06), p=0,0001, NNT=2,32 (95% CI: 1,7; 3,7).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=2,31 (95% CI: 1,31; 4,08), p=0,0037, NNT=3,95 (95% CI: 2,6; 8,5) oraz RR=3,35 (95% CI: 1,80; 6,24), p=0,0001, NNT=2,70 (95% CI: 2,0; 4,1).

Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	26 (40,0)	57	11 (19,3)	2,07 (1,13; 3,81)	0,0189	4,8 (2,7; 20,0)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	31 (47,7)	57	9 (15,8)	3,02 (1,57; 5,79)	0,0009	3,1 (2,1; 6,1)

Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	28 (50,0)	57	11 (19,3)	2,59 (1,43; 4,68)	0,0016	3,26 (2,1; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	33 (58,9)	57	9 (15,8)	3,73 (1,97; 7,06)	0,0001	2,32 (1,7; 3,7)

Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab	Placebo	RR	Wartość	NNT (95%CI)
---------	--------------	---------	----	---------	-------------

	N	n (%)	N	n (%)	(95%CI)		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	121	54 (44,6)	57	11 (19,3)	2,31 (1,31; 4,08)	0,0037	3,95 (2,6; 8,5)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	121	64 (52,9)	57	9 (15,8)	3,35 (1,80; 6,24)	0,0001	2,70 (2,0; 4,1)

### 5.1.3.2 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 44,9% i 15,4%; RR=2,92 [95%CI: 1,68; 5,07], p<0,001).

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 43,5% i 15,4%; RR=2,83 [95%CI: 1,62; 4,92], p<0,001).

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. i 24. tygodniu – ZZSK – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE – 14 tyg.	138	62 (44,9)	78	12 (15,4)	2,92 (1,68; 5,07)	<0,001	3,4 (1,6; 9,6)
GO-RAISE – 24 tyg.	138	60 (43,5)	78	12 (15,4)	2,83 (1,62; 4,92)	<0,001	3,6 (1,7; 10,5)

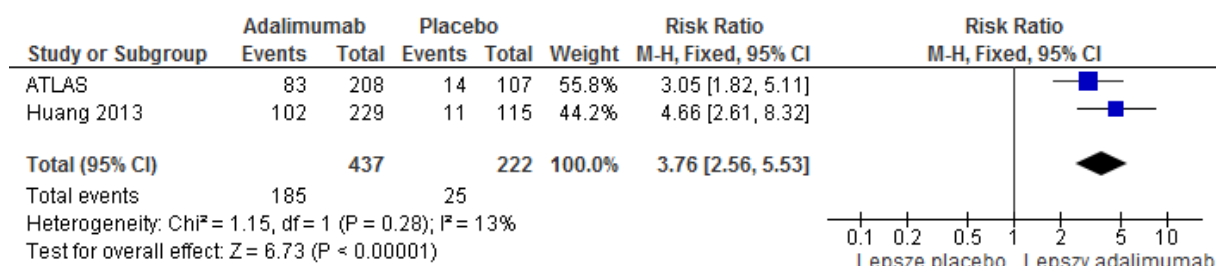
### 5.1.3.3 Adalimumab

Metaanaliza wyników badań ATLAS i Huang 2013 wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=3,76 [95% CI: 2,56; 5,53], p<0,001).

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	83 (39,9)	107	14 (13,1)	3,05 (1,82; 5,11)	<0,001	3,7 (1,8; 5,1)
Huang 2013	229	102 (44,5)	115	11 (9,6)	4,66 (2,61; 8,32)	<0,001	2,9 (2,3; 3,8)
Metaanaliza (fixed model)					3,76 (2,56; 5,53)	<0,001	3,2 (2,0; 5,7)

Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest 3-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=3,01 [95% CI: 1,80; 5,05], p<0,001).

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	82 (39,4)	107	14 (13,1)	3,01 (1,80; 5,05)	<0,001	4,2 (2,1; 10,8)

### 5.1.3.4 Etanercept

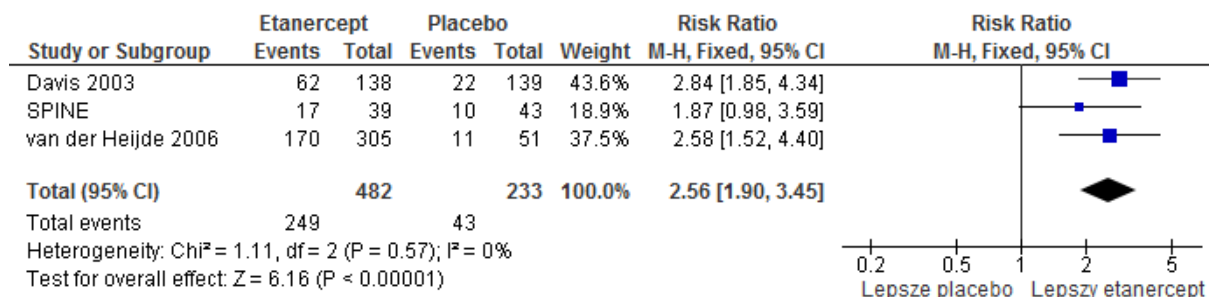
Odpowiedź na leczenie oceniana według kryteriów ASAS40 była drugorzędowym punktem końcowym w badaniach Davis 2003, SPINE, Heijde 2006. Metaanaliza wyników wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych etanerceptem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu od grupy placebo (RR=2,56 [95%CI: 1,90; 3,45], p<0,001).

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

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

Davis 2003	138	62 (44,9)	139	22 (15,8)	2,84 (1,85; 4,34)	<0,001	4,0 (1,9; 12,2)
SPINE	39	17 (43,6)	43	10 (23,3)	1,87 (0,98; 3,59)	0,06	-
van der Heijde 2006	305	170 (55,7)	51	11 (21,6)	2,58 (1,52; 4,40)	<0,001	2,9 (1,4; 8,9)
Metaanaliza (fixed model)					2,56 (1,90; 3,45)	<0,001	3,5 (2,2; 6,0)

Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK –etanercept vs placebo – metaanaliza.



W badaniu Davis 2003 odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących etanercept w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 45% vs 14%; p<0,001).

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Davis2003	138	62 (44,9)	139	19 (14,0)	3,29 (2,08; 5,19)	<0,001	3,2 (1,7; 6,8)

### 5.1.3.5 Infliksymab

Ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest blisko 4-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=3,88 [95% CI: 2,14; 7,04], p<0,001).

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ASSERT	201	100 (49,8)	78	10 (12,8)	3,88 (2,14; 7,04)	<0,001	2,7 (2,1; 3,7)

### **5.1.3.6 Porównanie pośrednie**

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS40 była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30. Odpowiedź ASAS40 – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,07 (1,13; 3,81)	2,92 (1,68; 5,07)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,71 (0,31; 1,61)	0,56 (0,27; 1,17)	0,82 (0,42; 1,61)	0,53 (0,23; 1,25)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,02 (1,57; 5,79)	2,83 (1,62; 4,92)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,07 (0,45; 2,51)	1,00 (0,44; 2,31)	0,92 (0,41; 2,04)	-

Tabela 31. Odpowiedź ASAS40 – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,59 (1,43; 4,68)	2,92 (1,68; 5,07)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,89 (0,39; 1,99)	0,70 (0,34; 1,45)	1,02 (0,53; 1,99)	0,67 (0,29; 1,55)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,73 (1,97; 7,06)	2,83 (1,62; 4,92)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,32 (0,57; 3,07)	1,24 (0,55; 2,82)	1,13 (0,52; 2,49)	-

**Tabela 32. Odpowiedź ASAS40 - ZZSK - certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,31 (1,31; 4,08)	2,92 (1,68; 5,07)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,79 (0,36; 1,75)	0,63 (0,31; 1,26)	0,91 (0,48; 1,73)	0,60 (0,26; 1,36)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,35 (1,80; 6,24)	2,83 (1,62; 4,92)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,18 (0,51; 2,72)	1,11 (0,50; 2,50)	1,02 (0,47; 2,20)	-



## 5.1.4 Ocena aktywności choroby – ASDAS

### 5.1.4.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,20 (95%CI: -1,90; -0,50),  $p<0,001$  i MD=-1,30 (95%CI: -2,06; -0,54),  $p<0,001$ .

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,00 (95% CI: -1,58; -0,42),  $p<0,001$  i MD=-1,10 (95% CI: -1,74; -0,46),  $p<0,001$ .

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 33. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-1,8	bd	57	-0,6	bd	-1,20 (-1,90; -0,50)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-1,9	bd	57	-0,6	bd	-1,30 (-2,06; -0,54)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

Tabela 34. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-1,6	bd	57	-0,6	bd	-1,00 (-1,58; -0,42)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-1,74; -0,46)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

### 5.1.4.2 Adalimumab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali ASDAS raportowano w badaniu Hu 2012 i Huang 2013. Ze względu na brak podanych odchylen standardowych dla zmian

w badaniu Hu 2012, przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: 1,4 pkt.). W badaniu Huang 2013 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,40 (95%CI: -1,63; -1,17), p<0,001.

Tabela 35. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu - ZZSK - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Hu 2012	26	-2,2	bd	20	-0,8	bd	-1,4	-
Huang 2013	229	-2,0	1,1	115	-0,6	0,8	-1,40 (-1,63; -1,17)	<0,001

#### 5.1.4.3 Etanercept

Zmianę oceny aktywności choroby w skali ASDAS raportowano jedynie w badaniu SPINE. Zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,02 (95%CI: -1,40; -0,64), p<0,001.

Tabela 36. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu - ZZSK - etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE	39	-1,51	0,87	43	-0,49	0,87	-1,02 (-1,40; -0,64)	<0,001

#### 5.1.4.4 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z adalimumabem lub etanerceptem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali ASDAS była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 37. Zmiana wyniku w skali ASDAS – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)			Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)	
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,20 (-1,90; -0,50)	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	0,20 (-0,54; 0,94)	-0,18 (-0,98; 0,62)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,30 (-2,06; -0,54)	-	-	-	-

Tabela 38. Zmiana wyniku w skali ASDAS – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)			Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)	
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,00 (-1,58; -0,42)	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	0,40 (-0,22; 1,02)	0,02 (-0,67; 0,71)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,10 (-1,74; -0,46)	-	-	-	-

## 5.1.5 Ocena aktywności choroby – BASDAI

### 5.1.5.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,50 (95%CI: -2,37; -0,63),  $p<0,001$  i MD=-1,90 (95%CI: -3,00; -0,80),  $p<0,001$ .

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,40 (95% CI: -2,21; -0,59),  $p<0,001$  i MD=-1,90 (95% CI: -3,00; -0,80),  $p<0,001$ .

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 39. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-2,5	bd	57	-1,0	bd	-1,50 (-2,37; -0,63)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

Tabela 40. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-2,4	bd	57	-1,0	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

### 5.1.5.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych certolizumabem niż w grupie chorych

otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Różnica między grupami wynosiła odpowiednio 0,8 oraz 1,0 pkt.

Tabela 41. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
GO-RAISE – 12 tyg.	138	-1,4	bd	78	-0,6	bd	-0,8	-
GO-RAISE – 24 tyg.	138	-1,4	bd	78	-0,4	bd	-1,0	-

### 5.1.5.3 Adalimumab

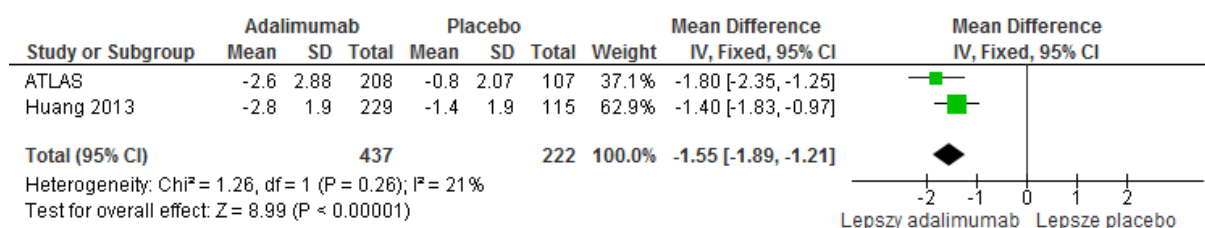
Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI raportowano w badaniu Hu 2012, Huang 2013 i ATLAS. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian lub wartości p w badaniu Hu 2012, włączenie tego badania do metaanalizy było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 zmniejszenie aktywności choroby w 12. tygodniu oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: -1,6 pkt.). Metaanaliza wyników badania ATLAS i Huang 2013 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-1,55 (95%CI: -1,89; -1,21), p<0,001.

Tabela 42. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	-1,80 (-2,35; -1,25)	<0,001
Hu 2012	26	-3,6	bd	20	-2,0	bd	-1,6	-
Huang 2013	229	-2,8	1,9	115	-1,4	1,9	-1,40 (-1,83; -0,97)	<0,001
Metaanaliza (fixed model), WMD (95%CI)							-1,55 (-1,89; -1,21)	<0,001

Rysunek 8. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS zmniejszenie aktywności choroby w 24. tygodniu oceniane w skali BASDAI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,80 (95%CI: -2,35; -1,25), p<0,001.

Tabela 43. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	-1,80 (-2,35; -1,25)	<0,001

#### 5.1.5.4 Etanercept

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-100) w 12. tygodniu raportowano w badaniach Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006. Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-10) w 12. tygodniu raportowano w badaniu Barkham 2010. W celu ujednolicenia wyników dane przeliczono do wartości VAS 0-10. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian w większości badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe.

We wszystkich badaniach zmniejszenie aktywności choroby w 12. tygodniu oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie chorych otrzymujących placebo.

Tabela 44. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Barkham 2010	20	-1,97	bd	20	-0,1	bd	-1,87	-
Calin 2004	45	-2,72	bd	39	-0,85	bd	-1,87	-
SPINE	39	-2,60	2,0	43	-1,4	2,0	-1,20 (-2,07; -0,33)	0,007
van der Heijde 2006	305	-3,3	bd	51	-1,4	bd	-1,90	-

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-100) w 24. tygodniu raportowano w badaniu Davis 2003. Zaobserwowano większą poprawę w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (średnia różnica między grupami: -19,1 pkt.).

Tabela 45. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Davis 2003	138	-23,6	bd	139	-4,5	bd	-19,1	-

### 5.1.5.5 Infliksymab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI raportowano w badaniach ASSERT, Braun 2002 i Marzo-Ortega 2005, z tym że w badaniu ASSERT wyniki raportowano w postaci mediany. Metaanaliza wyników badania Braun 2002 i Marzo-Ortega 2005 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w grupie chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-2,22 (95%CI: -3,15; -1,29), p<0,0001.

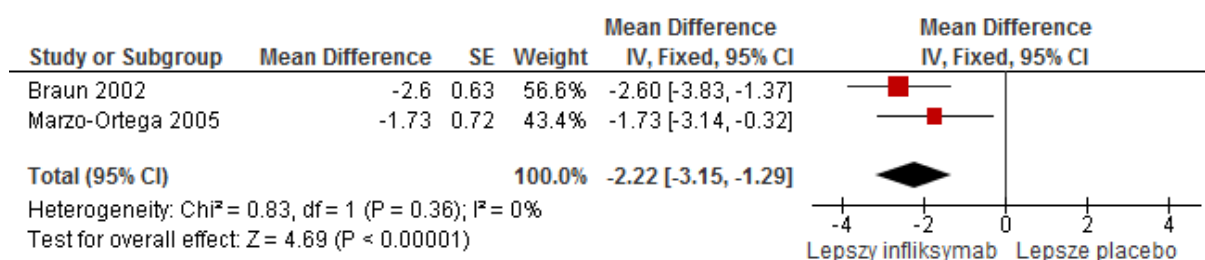
Tabela 46. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab	Placebo	MD (95% CI)	Wartość
---------	-------------	---------	-------------	---------

	N	średnia	SD	N	średnia	SD		p
Braun 2002	34	-3,2	bd	35	-0,6	bd	-2,60 (-3,83; -1,37)	<0,0001*
Marzo-Ortega 2005	28	-3,11	2,23	14	-1,38	2,11	-1,73 (-3,14; -0,32)	0,02
Metaanaliza (fixed model), WMD (95%CI)							-2,22 (-3,15; -1,29)	<0,0001

\*dane z publikacji Braun 2002, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,0001.

Rysunek 9. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu - ZZSK - infliksymab vs placebo - metaanaliza.



### 5.1.5.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.



Tabela 47. Zmiana wyniku w skali BASDAI – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,50 (-2,37; -0,63)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,06 (-0,89; 1,01)	-0,30 (-1,53; 0,93)	0,72 (-0,55; 1,99)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-	-0,10 (-1,33; 1,13)	-	-

Tabela 48. Zmiana wyniku w skali BASDAI – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,16 (-0,73; 1,05)	-0,2 (-1,39; 0,99)	0,82 (-0,41; 2,05)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-	-0,1 (-1,33; 1,13)	-	-

## 5.1.6 Ocena ruchomości – BASMI

### 5.1.6.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Różnica między grupami w 12. tygodniu wynosiła odpowiednio -0,4 pkt. W 24. tygodniu zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,30 (95%CI: -3,00; -0,80),  $p < 0,001$ .

W przypadku porównania dla dawki certolizumabu 400 mg, odnotowano różnicę pomiędzy grupami wynoszącą -0,10 w 12. tygodniu i -0,30 w 24. tygodniu. Ze względu na brak raportowania odchylenia standardowego lub wartości  $p$  dla porównania, określenie poziomu istotności statystycznej różnicy oraz przedziału ufności nie było możliwe.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 49. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość $p$
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-0,6	bd	57	-0,2	bd	-0,40	-
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-0,6	bd	57	-0,3	bd	-0,30 (-0,60; -0,003)	<0,05*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,05$ .

Tabela 50. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość $p$
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-0,3	bd	57	-0,2	bd	-0,10	-
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-0,6	bd	57	-0,3	bd	-0,30	-

### 5.1.6.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena wykonana w 14., jak i w 24. tygodniu badania nie wykazała redukcji zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w porównaniu do grupy placebo. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 51. Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (IQR)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE – 14 tyg.	138	0,0 (-1,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns
GO-RAISE – 24 tyg.	138	0,0 (-1,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns

### 5.1.6.3 Adalimumab

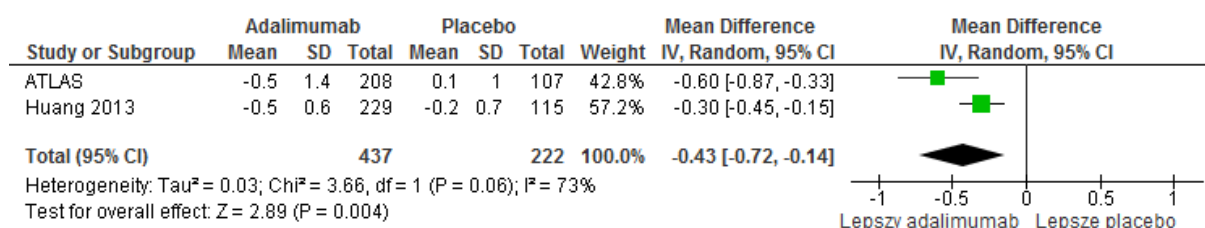
Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASMI (0-10) raportowano w badaniu ATLAS, Huang 2013 i M03-606. Brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian w badaniu M03-606 uniemożliwia syntezę ilościową danych i włączenie tego badania do metaanalizy.

W badaniu M03-606 zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12. tygodniu było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: -0,4 pkt.). Metaanaliza wyników badania ATLAS i Huang 2013 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-0,43 (95%CI: -0,72; -0,14), p=0,004. Ze względu na istotną heterogeniczność ( $I^2=73\%$ , p=0,06) przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*).

Tabela 52. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-0,5	1,4	107	0,1	1,0	-0,60 (-0,87; -0,33)	<0,001
Huang 2013	229	-0,5	0,6	115	-0,2	0,7	-0,30 (-0,45; -0,15)	<0,001
M03-606	38	-0,3	bd	44	0,1	bd	-0,40	-
Metaanaliza (random model), WMD (95%CI)							-0,43 (-0,72; -0,14)	0,004

Rysunek 10. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w 24. tygodniu oceniane w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,60 (95%CI: -0,62; -0,58), p<0,001.

Tabela 53. Zmiana wyniku w skali BASMI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-0,6	0,1	107	0,0	0,1	-0,60 (-0,62; -0,58)	<0,001

#### 5.1.6.4 Etanercept

Dane dotyczące zmiany ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) dostępne są jedynie dla badania SPINE. Ocena wykonana w 12. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w grupie leczonych etanerceptem w porównaniu do placebo, MD=-0,37 (95%CI: -0,65; -0,09), p=0,01.

Tabela 54. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE	39	-0,57	0,65	43	-0,20	0,65	-0,37 (-0,65; -0,09)	0,01

### 5.1.6.5 Infliksymab

Zmianę oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) w 12. tygodniu raportowano w badaniu Braun 2002. Wynik tego badania wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI w grupie chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,90 (95%CI: -1,45; -0,35), p=0,0023.

Tabela 55. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	34	-0,8	bd	35	0,1	bd	-0,90 (-1,45; -0,35)	0,0023*

\*dane z publikacji Braun 2002, wykorzystane do obliczeń MD.

### 5.1.6.6 Porównanie pośrednie

Ze względu na sposób prezentacji danych dla certolizumabu pegol w 12. tygodniu (brak parametru SD lub p) w badaniu RAPID-axSpA, przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego było niemożliwe.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol 200 mg z adalimumabem zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku dawki certolizumabu pegol 400 mg nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na sposób prezentacji wyników (średnia różnica bez parametrów zmienności).

Tabela 56. Zmiana wyniku w skali BASMI - ZZSK - certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASMI w 12 tyg.	-0,40	-	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
Ocena w skali BASMI w 24 tyg.	-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	<b>0,30 (0,0008; 0,60)</b>	-	-

Tabela 57. Zmiana wyniku w skali BASMI - ZZSK - certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASMI w 12 tyg.	-0,10	-	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
Ocena w skali BASMI w 24 tyg.	-0,30	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	-	-	-

## 5.1.7 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

### 5.1.7.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,10 (95%CI: -2,19; -0,01),  $p<0,05$  i MD=-1,70 (95%CI: -2,69; -0,71),  $p<0,001$ .

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,10 (95% CI: -2,19; -0,01),  $p<0,05$  i MD=-1,70 (95% CI: -2,69; -0,71),  $p<0,001$ .

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 58. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-2,4	bd	57	-0,7	bd	-1,70 (-2,69; -0,71)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,05$  i  $p=0,001$ .

Tabela 59. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-2,3	bd	57	-0,7	bd	-1,60 (-2,53; -0,67)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,05$  i  $p=0,001$ .

### 5.1.7.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE dostępne są dane dotyczące oceny sprawności fizycznej, opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI (VAS 0-10). Ocena wykonana w 14. i 24. tygodniu badania wykazała istotnie większą poprawę sprawności fizycznej w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych. Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> wśród pacjentów przyjmujących golimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Tabela 60. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (IQR)	N	mediana (IQR)		
GO-RAISE – 14 tyg.	138	-1,4 (-3,1; -0,1)	78	0,1 (-1,1; 1,1)	-	<0,001
GO-RAISE – 24 tyg.	138	-1,6 (-3,4; 0,0)	78	0,4 (-1,1; 1,3)	-	<0,001

### 5.1.7.3 Adalimumab

Dane dotyczące oceny sprawności fizycznej opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI dostępne są dla badania ATLAS i Huang 2013 (VAS 0-100) oraz dla badania M03-606 i Hu 2012 (VAS 0-10). Na potrzeby metaanalizy dane przeliczono do wartości VAS 0-10. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian lub wartości p w badaniu Hu 2012, włączenie tego badania do metaanalizy było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 poprawa sprawności fizycznej w 12. tygodniu oceniana w skali BASFI była większa w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: -0,9 pkt.). Metaanaliza wyników pozostałych badań wskazuje na istotnie statystycznie większą poprawę sprawności fizycznej ocenianą w skali BASFI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-1,69 (95%CI: -2,72; -0,67), p=0,001. Ze względu na istotną heterogeniczność ( $I^2=84\%$ , p=0,002) przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*).

Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> wśród pacjentów przyjmujących adalimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

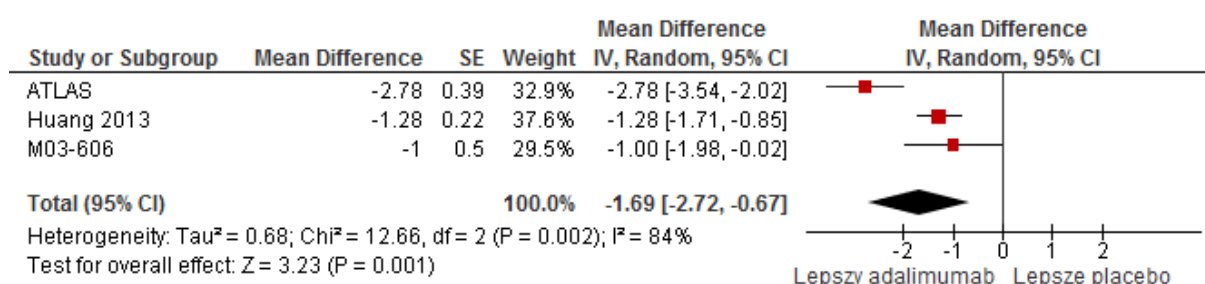
Tabela 61. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab	Placebo	MD (95% CI)	Wartość
---------	------------	---------	-------------	---------



	N	średnia	SD	N	średnia	SD		p
ATLAS	208	-3,58	4,04	107	-0,80	0,41	-2,78 (-3,54; -2,02)	<0,001
Hu 2012	26	-1,9	bd	20	-1,0	bd	-0,9	-
Huang 2013	229	-1,75	2,02	115	-0,47	1,64	-1,28 (-1,71; -0,85)	<0,001
M03-606	38	-1,3	bd	44	-0,3	bd	-1,00 (-1,98; -0,02)	<0,05
Metaanaliza (random model), WMD (95%CI)							-1,69 (-2,72; -0,67)	0,001

Rysunek 11. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS poprawa sprawności fizycznej oceniana w skali BASFI w 24. tygodniu była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-2,92 (95%CI: -3,00; -2,84), p<0,001. Wśród pacjentów przyjmujących adalimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie, zgodnie z Pavy 2005.<sup>46</sup>

Tabela 62. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-3,77	0,3	107	-0,85	0,42	-2,92 (-3,00; -2,84)	<0,001

#### 5.1.7.4 Etanercept

Dane dotyczące oceny sprawności fizycznej opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI (VAS 0-10 lub 0-100) dostępne są dla badań: Barkham 2008, Calin 2004, Heijde 2006, Davis 2003 i SPINE (12. tydzień badania), oraz Gorman 2002 (16. tydzień badania). Ocena w 12.-16. tygodniu badania wykazała istotnie większą poprawę sprawności fizycznej w grupie leczonych etanerceptem w porównaniu do placebo. Metaanaliza danych wykazała (dane przeliczone dla VAS 0-10), że leczenie

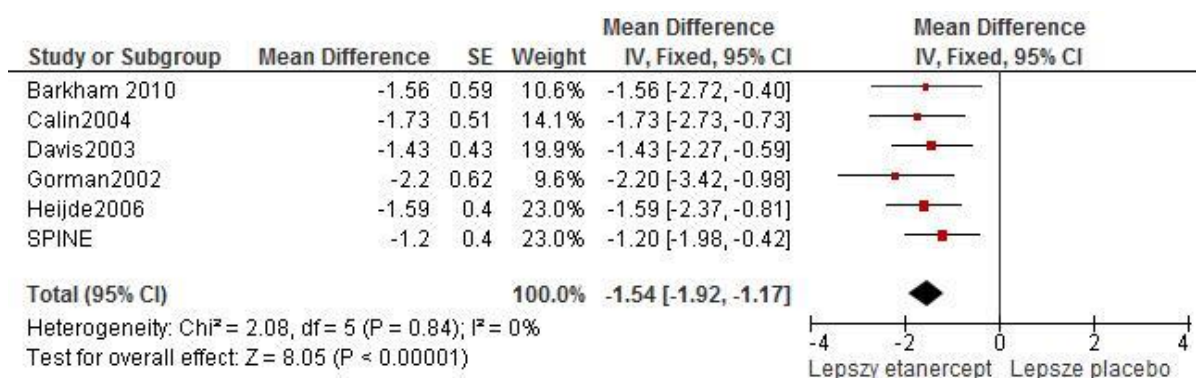
etanerceptem powoduje istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI.

Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> we wszystkich badaniach wśród pacjentów przyjmujących etanercept zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie. Ponadto pacjenci przyjmujący placebo w badaniach SPINE i Heijde 2006 uzyskali istotną klinicznie poprawę wyniku BASFI.

Tabela 63. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Barkham 2008	20	-1,35	20	0,21	-1,56 (-0,72; -0,40)	0,012
Calin 2004	45	-2,06	39	-0,33	-1,73 (-2,73; -0,73)	<0,001
Davis 2003	138	-1,71	139	-0,28	-1,43 (-2,27; -0,59)	<0,001
Gorman 2002	20	-2,3	20	-0,1	-2,20 (-3,42; -0,98)	<0,001
Heijde 2006	305	-2,68	51	-1,09	-1,59 (-2,39; -0,80)	<0,001
SPINE	39	-2,2	43	-1,0	-1,20 (-1,98; -0,42)	0,004
Metaanaliza (fixed effect), WMD (95%CI)					-1,54 (-1,92; -1,17)	<0,001

Rysunek 12. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo – metaanaliza.



### 5.1.7.5 Infliksymab

Zmianę oceny sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI w 12. tygodniu raportowano w badaniu Braun 2002. Wyniki badania Braun 2002 wskazują na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI w grupie

chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-2,10 (95%CI: -3,10; -1,10),  $p<0,0001$ .

Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> w obu badaniach wśród pacjentów przyjmujących infliksymab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Tabela 64. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu - ZZSK - infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	34	-2,1	bd	35	0,0	bd	-2,10 (-3,10; -1,10)	<0,0001*

\*dane z publikacji Braun 2002 wykorzystane do obliczeń MD.

#### 5.1.7.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol 200 mg z oraz 400 mg golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w 12. tygodniu była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższej tabeli.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol 200 mg oraz certolizumab pegol 400 mg z adalimumabem zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol w każdej z analizowanych dawek.

Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASFI – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,10 (-2,19; -0,01)	-	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-1,70 (-2,69; -0,71)	-	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	-	<b>1,22 (0,23; 2,21)</b>	-	-

Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASFI – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,10 (-2,19; -0,01)	-	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-1,60 (-2,53; -0,67)	-	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	-	<b>1,32 (0,39; 2,25)</b>	-	-

## 5.2 Skuteczność leczenia – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych

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

- porównanie bezpośrednio:
  - placebo;
- porównanie pośrednie:
  - adalimumab.

### 5.2.1 Ocena heterogeniczności populacji

#### 5.2.1.1 Certolizumab vs adalimumab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ .

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne niewielkie różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-PsA dla certolizumabu, podczas gdy w badaniach ABILITY-1 i Haibel 2008 nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ i LMPCh przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- we wszystkich 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). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

## 5.2.2 ASAS20

### 5.2.2.1 Certolizumab pegol

Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu badania był porównywalny w grupie otrzymującej certolizumab 200 mg i w grupie leczonej placebo (58,7% vs 40,0%). W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 65,2% i 24,0%; RR=2,72 [95%CI: 1,59; 4,65], p=0,0003).

W przypadku dawki certolizumabu 400 mg, wyniki porównania z placebo wykazały istotnie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie otrzymujących certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania – RR=1,57 (1,05; 2,34), p=0,0274, NNT=4,40 (95% CI: 2,4; 26,6) oraz RR=2,94 (95% CI: 1,74; 4,97), p=0,0001, NNT=2,15 (95% CI: 1,6; 3,4).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=1,52 (95% CI: 1,04; 2,21), p=0,0286, NNT=4,80 (95% CI: 2,7; 24,2) oraz RR=2,84 (95% CI: 1,70; 4,73), p=0,0001, NNT=2,27 (95% CI: 1,7; 3,4).

Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	1,47 (0,97; 2,23)	0,0716	-
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	30 (65,2)	50	12 (24,0)	2,72 (1,59; 4,65)	0,0003	2,4 (1,7; 4,3)

Tabela 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	1,57 (1,05; 2,34)	0,0274	4,40 (2,4; 26,6)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	36 (70,6)	50	12 (24,0)	2,94 (1,74; 4,97)	0,0001	2,15 (1,6; 3,4)

Tabela 69. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu - nr-axSpA - certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA - 12 tyg.	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	1,52 (1,04; 2,21)	0,0286	4,80 (2,7; 24,2)
RAPID-axSpA - 24 tyg.	97	66 (68,0)	50	12 (24,0)	2,84 (1,70; 4,73)	0,0001	2,27 (1,7; 3,4)

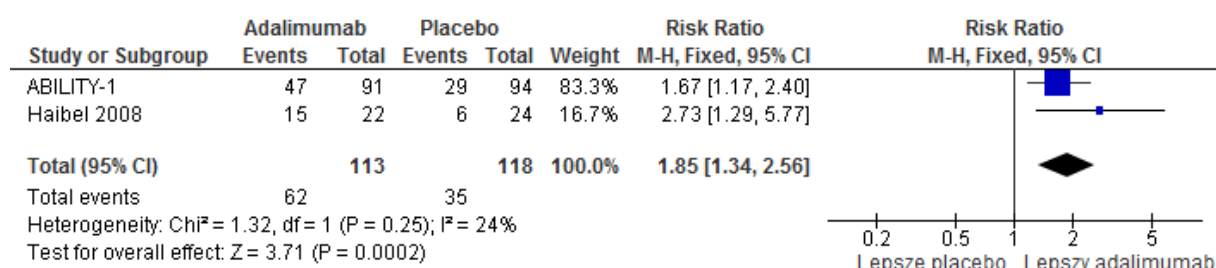
### 5.2.2.2 Adalimumab

Metaanaliza wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=1,85 [95% CI: 1,34; 2,56], p<0,001).

Tabela 70. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu - nr-axSpA - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ABILITY-1	91	47 (51,6)	94	29 (30,9)	1,67 (1,17; 2,40)	0,005	4,8 (2,9; 14,5)
Haibel 2008	22	15 (68,2)	24	6 (25,0)	2,73 (1,29; 5,77)	0,009	2,3 (1,4; 5,8)
Metaanaliza (fixed model)					1,85 (1,34; 2,56)	<0,001	4,0 (2,7; 7,7)

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu - nr-axSpA - adalimumab vs placebo - metaanaliza.



### 5.2.2.3 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol adalimumabem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS20 była porównywalna. Wyniki porównań pośrednich dla poszczególnych dawek certolizumabu przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 71. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.	1,47 (0,97; 2,23)	1,91 (1,25; 2,91)	0,77 (0,43; 1,39)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,72 (1,59; 4,65)	-	-

**Tabela 72. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.	1,57 (1,05; 2,34)	1,91 (1,25; 2,91)	0,82 (0,46; 1,47)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,94 (1,74; 4,97)	-	-

**Tabela 73. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.	1,52 (1,04; 2,21)	1,91 (1,25; 2,91)	0,80 (0,45; 1,40)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,84 (1,70; 4,73)	-	-

## 5.2.3 ASAS40

### 5.2.3.1 Certolizumab pegol

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 47,8% i 16,0%; RR=2,99 [95%CI: 1,48; 6,04], p=0,0023).

W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 56,5% i 14,0%; RR=4,04 [95%CI: 1,94; 8,40], p=0,0002).

W przypadku dawki certolizumabu 400 mg, wyniki porównania z placebo wykazały istotnie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w grupie otrzymujących certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania – RR=2,94 (95% CI: 1,46; 5,91), p=0,0025, NNT=3,22 (95% CI: 2,1; 7,1) oraz RR=3,22 (95% CI: 1,52; 6,82), p=0,0023, NNT=3,22 (95% CI: 2,1; 6,9).



Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=2,96 (1,52; 5,79), p=0,0015, NNT=3,18 (95% CI: 2,2; 5,8) oraz RR=3,61 (95% CI: 1,77; 7,37), p=0,0004, NNT=2,74 (95% CI: 2,0; 4,4).

**Tabela 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu - nr-axSpA - certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	2,99 (1,48; 6,04)	0,0023	3,1 (2,0; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	26 (56,5)	50	7 (14,0)	4,04 (1,94; 8,40)	0,0002	2,4 (1,7; 4,0)

**Tabela 75. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu - nr-axSpA - certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	2,94 (1,46; 5,91)	0,0025	3,22 (2,1; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	23 (45,1)	50	7 (14,0)	3,22 (1,52; 6,82)	0,0023	3,22 (2,1; 6,9)

Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	2,96 (1,52; 5,79)	0,0015	3,18 (2,2; 5,8)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	97	49 (50,5)	50	7 (14,0)	3,61 (1,77; 7,37)	0,0004	2,74 (2,0; 4,4)

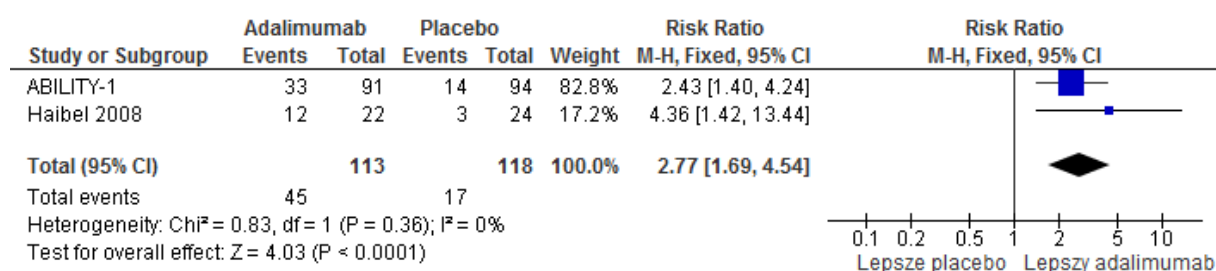
### 5.2.3.2 Adalimumab

Metaanaliza wyników badań ABILITY-1 i Haibel 2008 wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=2,77 [95% CI: 1,69; 4,54], p<0,001).

Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ABILITY-1	91	33 (36,3)	94	14 (14,9)	2,43 (1,40; 4,24)	0,002	4,8 (2,9; 14,5)
Haibel 2008	22	12 (54,5)	24	3 (12,5)	4,36 (1,42; 13,44)	0,010	2,3 (1,4; 5,8)
Metaanaliza (fixed model)					2,77 (1,69; 4,54)	<0,001	3,9 (2,7; 6,9)

Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



### 5.2.3.3 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol z adalimumabem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS40 była porównywalna. Wyniki porównań pośrednich dla poszczególnych dawek certolizumabu przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 78. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.	2,99 (1,48; 6,04)	2,73 (1,66; 4,49)	1,10 (0,46; 2,59)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	4,04 (1,94; 8,40)	-	-

Tabela 79. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.	2,94 (1,46; 5,91)	2,73 (1,66; 4,49)	1,08 (0,46; 2,54)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,22 (1,52; 6,82)	-	-

Tabela 80. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.	2,96 (1,52; 5,79)	2,73 (1,66; 4,49)	1,08 (0,47; 2,50)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,61 (1,77; 7,37)	-	-

## 5.2.4 Ocena aktywności choroby – ASDAS

### 5.2.4.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,20 (95%CI: -1,89; -0,51), p<0,001 i MD=-1,40 (95%CI: -2,21; -0,59), p<0,001.

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,20 (95% CI: -1,89; -0,51), p<0,001 oraz MD=-1,30 (95% CI: -2,05; -0,55), p<0,001.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

**Tabela 81. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-1,8	bd	50	-0,4	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

**Tabela 82. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-1,7	bd	50	-0,4	bd	-1,30 (-2,05; -0,55)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

### 5.2.4.2 Adalimumab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali ASDAS raportowano jedynie w badaniu ABILITY-1. Zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,70 (95%CI: -1,11; -0,29), p<0,001.

**Tabela 83. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo.**

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ABILITY-1	91	-1,0	bd	94	-0,3	bd	-0,70 (-1,11; -0,29)	<0,001*

\*dane z publikacji Sieper 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

### 5.2.4.3 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol w dawce 200 mg i 400 mg z adalimumabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali ASDAS była porównywalna. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 84. Zmiana wyniku w skali ASDAS - nr-axSpA - certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,20 (-1,89; -0,51)	-0,70 (-1,11; -0,29)	-0,50 (-1,30; 0,30)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-

Tabela 85. Zmiana wyniku w skali ASDAS - nr-axSpA - certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,20 (-1,89; -0,51)	-0,70 (-1,11; -0,29)	-0,50 (-1,30; 0,30)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,30 (-2,05; -0,55)	-	-

## 5.2.5 Ocena aktywności choroby - BASDAI

### 5.2.5.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,80 (95%CI: -2,84; -0,76),  $p<0,001$  i MD=-2,30 (95%CI: -3,63; -0,97),  $p<0,001$ .

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu - MD=-1,90 (95%CI: -2,10; -0,80),  $p<0,001$  oraz MD=-2,20 (95%CI: -3,47; -0,93),  $p<0,001$ .

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

**Tabela 86. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-3,3	bd	50	-1,5	bd	-1,80 (-2,84; -0,76)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-3,3	bd	50	-1,0	bd	-2,30 (-3,63; -0,97)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

**Tabela 87. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-3,4	bd	50	-1,5	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-3,2	bd	50	-1,0	bd	-2,20 (-3,47; -0,93)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

### 5.2.5.2 Adalimumab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI raportowano w badaniu ABILITY-1 i Haibel 2008. W obu badaniach zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami odpowiednio: -0,9 i -1,5 pkt.).

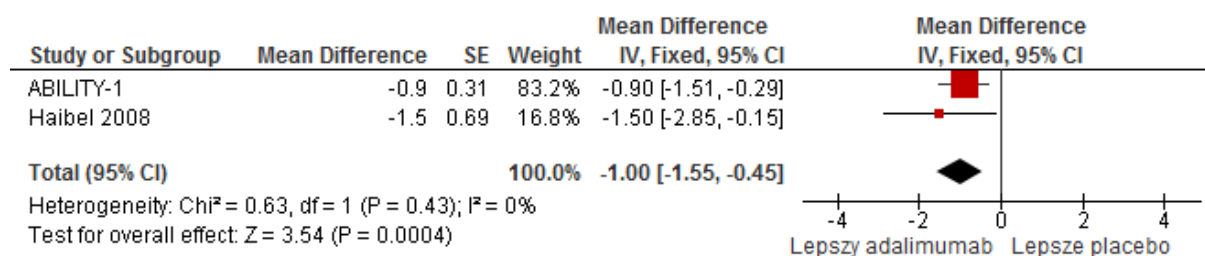
Metaanaliza wyników badania ABILITY-1 i Haibel 2008 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny aktywności choroby w skali BASDAI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-1,00 (95%CI: -1,55; -0,45), p=0,0004.

**Tabela 88. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo.**

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ABILITY-1	91	-1,9	bd	94	-1,0	bd	-0,90 (-1,51; -0,29)	0,004*
Haibel 2008	22	-2,7	bd	24	-1,2	bd	-1,50 (-2,85; -0,15)	0,036*
Metaanaliza (fixed model), WMD (95%CI)							-1,00 (-1,55; -0,45)	0,0004

\*dane z publikacji Sieper 2013 i Haibel 2008, wykorzystane do obliczenia MD.

Rysunek 15. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



### 5.2.5.3 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol w dawce zarówno 200 mg, jak i 400 mg z adalimumabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI była porównywalna. Wyniki porównania pośredniego dla obu dawek certolizumabu przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 89. Zmiana wyniku w skali BASDAI - nr-axSpA - certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,80 (-2,84; -0,76)	-1,00 (-1,55; -0,45)	-0,80 (-1,98; 0,38)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-2,30 (-3,63; -0,97)	-	-

Tabela 90. Zmiana wyniku w skali BASDAI - nr-axSpA - certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab - porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,00 (-1,55; -0,45)	-0,90 (-2,13; 0,33)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-2,20 (-3,47; -0,93)	-	-

## 5.2.6 Ocena ruchomości - BASMI

### 5.2.6.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-0,60 (95%CI: -0,95; -0,25), p<0,001 i MD=-0,60 (95%CI: -0,95; -0,25), p<0,001.

W przypadku porównania dla dawki certolizumabu 400 mg, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w grupie chorych leczonych certolizumabem zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania - MD=-0,50 (95% CI: -0,79; -0,21) p<0,001 oraz MD=-0,50 (95% CI: -0,99; -0,01), p<0,05.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 91. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu - nr-axSpA - certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		



RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-0,6	bd	50	0,0	bd	-0,60 (-0,95; -0,25)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-0,5	bd	50	0,1	bd	-0,60 (-0,95; -0,25)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

Tabela 92. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-0,5	bd	50	0,0	bd	-0,50 (-0,79; -0,21)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-0,4	bd	50	0,1	bd	-0,50 (-0,99; -0,01)	<0,05*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001 i p=0,05.

### 5.2.6.2 Adalimumab

Zmianę oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI raportowano w badaniu ABILITY-1 i Haibel 2008. W badaniu ABILITY-1 zmniejszenie oceny ruchomości stawów w skali BASMI było takie samo w grupie chorych leczonych adalimumabem jak w grupie chorych otrzymujących placebo. W badaniu Haibel 2008 w grupie adalimumabu ocena ruchomości stawów w skali BASMI nie uległa zmianie podczas 12 tygodni badania, podczas gdy w grupie placebo wzrosła o 0,4 (różnica między grupami: -0,4 pkt.).

Tabela 93. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ABILITY-1	91	-0,1	bd	94	-0,1	bd	0,0	0,828*
Haibel 2008	22	0,0	bd	24	0,4	bd	-0,4	-

\*dane z publikacji Sieper 2013.

### 5.2.6.3 Porównanie pośrednie

Ze względu na sposób prezentacji danych dla adalimumabu w badaniu ABILITY-1 i Haibel 2008 (brak parametrów SD lub p), przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego było niemożliwe.

## 5.2.7 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

### 5.2.7.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,90 (95%CI: -2,30; -0,80),  $p<0,001$  i MD=-2,40 (95%CI: -3,78; -1,02),  $p<0,001$ .

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,90 (95% CI: -2,10; -0,80),  $p<0,001$  oraz MD=-2,10 (95% CI: -3,31; -0,89),  $p<0,001$ .

Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> wśród pacjentów przyjmujących certolizumab pegol zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

**Tabela 94. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-2,3	bd	50	-0,4	bd	-1,90 (-2,30; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-2,4	bd	50	0,0	bd	-2,40 (-3,78; -1,02)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

**Tabela 95. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-2,3	bd	50	-0,4	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-2,1	bd	50	0,0	bd	-2,10 (-3,31; -0,89)	<0,001*

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość  $p=0,001$ .

### 5.2.7.2 Adalimumab

Zmianę oceny sprawności fizycznej w skali BASFI raportowano w badaniu ABILITY-1 i Haibel 2008. W obu badaniach zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami odpowiednio: -0,5 i -1,6 pkt.).

Metaanaliza wyników badania ABILITY-1 i Haibel 2008 wskazuje na porównywalne zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w grupie chorych leczonych adalimumabem i w grupie chorych otrzymujących placebo. Ze względu na istotną heterogeniczność ( $I^2=64\%$ ,  $p=0,10$ ) przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*).

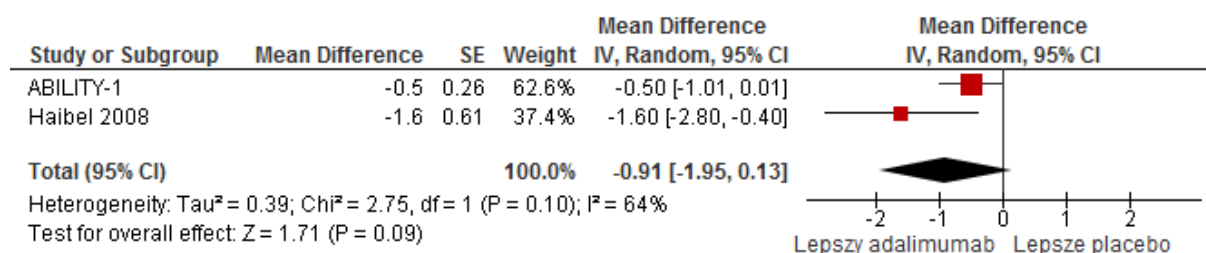
Zgodnie z Pavy 2005<sup>46</sup> wśród pacjentów przyjmujących adalimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Tabela 96. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu - nr-axSpA - adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ABILITY-1	91	-1,1	bd	94	-0,6	bd	-0,50 (-1,01; 0,01)	0,053*
Haibel 2008	22	-2,4	bd	24	-0,8	bd	-1,60 (-2,80; -0,40)	0,012*
Metaanaliza (random model), WMD (95%CI)							-0,91 (-1,95; 0,13)	0,09

\*dane z publikacji Sieper 2013 i Haibel 2008, wykorzystane do obliczenia MD.

Rysunek 16. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu - nr-axSpA - adalimumab vs placebo - metaanaliza.



### 5.2.7.3 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol w dawce 200 mg i 400 mg z adalimumabem skuteczność leków w zakresie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI była porównywalna. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 97. Zmiana wyniku w skali BASFI – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,90 (-2,30; -0,80)	-0,91 (-1,95; 0,13)	-0,99 (-2,27; 0,29)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-2,40 (-3,78; -1,02)	-	-

**Tabela 98. Zmiana wyniku w skali BASFI – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)		Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)
	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-0,91 (-1,95; 0,13)	-0,99 (-2,50; 0,52)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-2,10 (-3,31; -0,89)	-	-

### 5.3 Bezpieczeństwo leczenia

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-axSpA 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.

#### **Profil bezpieczeństwa CZP w axSpA : RAPID –axSpA**

W badaniu RAPID-axSpA 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 ślepą próbą i placebo w grupie kontrolnej, obejmujący 16 tygodnie z podwójnie ślepą 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 randomizowanych do grupy CZP 200 mg Q2W (otrzymujących CZP 200 mg od tygodnia 0 )
- U pacjentów randomizowanych do grupy CZP 400 mg Q4W (otrzymujących CZP 400 mg 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 GO-RAISE, które również obejmują zdarzenia niepożądane u pacjentów którzy skorzystali opcji „early escape” (tylko dla populacji z ZZSK). 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-axSpA, pacjenci z ramienia PBO, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (ASAS20) w tygodniu 14 i 16, zostali przeniesieni do grupy otrzymującej CZP. W 16 tygodniu 56 pacjentów z grupy otrzymującej PBO zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (27 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 56 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 powodu braku skuteczności) lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24 (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej). Dla bezpieczeństwa danych przedstawionych dla grupy PBO,



54


55

55


56

56

57


57


Łącznie 274 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

5 8).

5 8


Podsumowanie TEAE w badaniu RAPID-axSpA do 24 tygodnia przedstawiono w Table 5-9 i

5 8. Należy zauważyć, iż częstotliwość występowania TEAE, TEAE związanych z lekiem i poważnych TEAE była porównywalna w grupie CZP i PBO.

Nie zaraportowano zgonów podczas 24 tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej

Table 5-9: RAPID-axSpA ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24 tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107
TEAEs, N (%)	67 (62.6)	85 (76.6)	80 (74.8)
Łagodne, N (%)	52 (48.6)	65 (58.6)	64 (59.8)
Umiarkowane, N (%)	36 (33.6)	46 (41.4)	43 (40.2)
Ciężkie, N (%)	7 (6.5)	4 (3.6)	3 (2.8)
TEAE związane z lekiem, N (%)	22 (20.6)	41 (36.9)	36 (33.6)
Poważne TEAE, N (%)	5 (4.7)	4 (3.6)	7 (6.5)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia (%)	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (3.7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%)	0	0	0

CZP: Certolizumab pegol; PBO: Placebo; 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



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

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	All CZP <sup>a</sup> N=274
[REDACTED]				

CZP: Certolizumab pegol; IR: Incidence rate; PBO: Placebo; PY: Patient year; Q2W: Every 2 weeks; Q4W: Every 4 weeks; TEAE: Treatment-emergent adverse event  
<sup>a</sup> All CZP group included CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W, and the escaped placebo subjects at week 16 with their CZP data

[REDACTED]

TEAE we wszystkich grupach CZP do 24 tygodnia (zgodnie z klasyfikacją SOC ) były zakażenia i infekcje

[REDACTED]

a następnie

[REDACTED]

(Table 5-11).



**Table 5-12: RAPID-axSpA podsumowanie TEAEs podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki (do 96 tygodnia)**



Underline indicates data reported in

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 Includes CZP 200 mg Q2W, CZP 400 mg Q4W, and the escaped PBO patients with their CZP data, which includes PBO subjects who were re-randomised at Week 16 and subjects who completed PBO to Week 24 and were then re-randomised at Week 24

**Table 5-13: RAPID-axSpA Podsumowanie TEAEs zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. Preferred Term, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki (do 96 tygodnia)**

CZP: Certolizumab pegol; ER: Event rate; NA: Not available; 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

\* Following protocol requirement to perform a systematic PPD test at Week 96. See Section Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. for further details

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

Do 16. tygodnia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i PBO w grupie kontrolnej, częstotliwość występowania infekcji była podobna we wszystkich grupach CZP i PBO (31.2% vs 21.5%, odpowiednio) i był 1 przypadek ciężkiego zakażenia (w grupie CZP 200 mg).

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 bądź w 24 tygodniu. Podczas badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej do 24. tygodnia, całkowita częstotliwość występowania infekcji była wyższa w grupie pacjentów leczonych CZP niż w grupie PBO

All CZP vs 23.4% PBO). Podczas trwającej 24 tygodnie fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej nie zgłoszono występowania

Po uwzględnieniu fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia), wskaźnik ER dla poważnych infekcji w obu fazach badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej i badania otwartego z zaślepioną dawką był 2.7/100 PY.

Zastosowano dodatkowe badania w tygodniu 48 i 96, które miały wykluczyć potencjalne zakażenia gruźlicze u pacjentów z ujemnym skórnym odczynem tuberkulinowym (test PPD) (określanym jako średnica <5 mm) w momencie rozpoczęcia badania. Ponieważ wykonywanie skórnego testu tuberkulinowego może mieć wpływ na wyniki testów skórných wykonywanym w terminie późniejszym,

#### **A.1.3.2. Nowotwory złośliwe**

Podczas fazy badania nie zgłoszono wystąpienia nowotworów u pacjentów.

#### **A.1.3.3. Zgony**

Podczas fazy badania nie zgłoszono wystąpienia zgonów

#### **A.1.3.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leku**

Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania podawania leku podczas badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej do 24. tygodnia były zgodnie

Do tygodnia 96, skumulowana częstotliwość występowania TEAE we wszystkich grupach CZP, które prowadzą do trwałego przerwania podawania leku wynosiła 11.1%. Najczęstsze TEAE dla wszystkich grup CZP prowadzące do trwałego przerwania podawania leku do 96 tygodnia były

#### **A.1.4. Podsumowanie**

Najbardziej istotne jest porównanie bezpieczeństwa

Do 24. tygodnia, ekspozycja na lek CZP była 2.8 razy większa niż na PBO, a średni czas trwania ekspozycji był również wyższy, dlatego też zaraportowano wskaźnik IR dla zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia.

Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID- axSpA w 24 tygodniu stanowiła [redacted] dla wszystkich grup CZP i

█ w grupie PBO i całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła

█  
█  
█ odpowiednio. TEAE były w większości łagodne

█ ] dla wszystkich grup CZP vs

█  
█  
█ lub umiarkowane

█ dla wszystkich grup CZP

█  
i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

Najczęstszymi zakaźnymi TEAE w 24. tygodniu było zapalenie nosogardła (8.8%

█  
dla wszystkich grup CZP vs 6.5%

█ Najczęstsze niezakaźne TEAE w 24 tygodniu był ból głowy 6.2%

█  
we wszystkich grupach CZP vs 6.5% [  
█

Kilka poważnych TEAE odnotowano w 24 tygodniu (4.7% [IR: 12.3/100 PY] we wszystkich grupach CZP vs 4.7% [IR: 13.2/100 PY] PBO) Najczęstszymi poważnymi TEAE były infekcje (1.1% [IR: 2.8/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 0 for PBO).

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

█  
█  
█ Nie wystąpiły

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 was 88.6% (ER: 360.3/100 PY) i poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13.0%; ER: 10.9/100 PY), włączając jeden przypadek zakażenia gruźlicy zareportowany podczas obserwacji do 96 tygodnia. Nie zgłoszono przypadków zgonów czy nowotworów złośliwych podczas 96 tygodni leczenia CZP.

Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z ZZSK, 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.

Ze względu na brak opublikowanych danych specyficznych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-AxSpa analizę bezpieczeństwa dla terapii certolizumabem pegol przeprowadzono łącznie w obu tych populacjach. Jednocześnie, ze względu na brak badań dla komparatorów przyjętych w niniejszej analizie, w których populację docelową stanowili pacjenci z ZZSK i nr-AxSpa odstąpiono od analizy porównawczej w zakresie bezpieczeństwa leczenia.

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,
- ciężkich 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 niepożądany analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

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

- częstość występowania ciężkich 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 statystycznie istotnie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była statystycznie istotnie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych infekcji 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)

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia przedstawionej analizy bezpieczeństwa, obserwuje się wyższą częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji, ale jednocześnie brak większego ryzyka poważnych działań niepożądanych i poważnych infekcji. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 16.



## **A. Poszerzona analiza profile bezpieczeństwa**

Przedmiotowa ocena wychodzi poza randomizowane badania celem przedstawienia szerszego profilu bezpieczeństwa CZP i pozostałych komparatorów.

## A.1. 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- axSpA z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (do 24 tygodnia) I z fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96 tygodnia. 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

## A.2. Wyniki

### A.2.1. Szerszy program badań klinicznych dla CZP

Ponieważ program ZZSK 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 ZZSK i RZS. Mimo, iż są to dwie różne choroby, można przyjąć iż , sposób działania inhibitorów TNF w odniesieniu do efektów i działań niepożądanych jest odpowiednio porównywalny we wszystkich wskazaniach skorygowany o wiek i płeć. Istnieją pewne cechy choroby i leczenia wspólne zarówno dla RZS i ZZSK, 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 axSpA, pacjenci z RZS są starsi (53 lata vs

I głównie są to kobiety (80%

Do badania RAPID- axSpA byli kwalifikowani pacjenci którzy stosowali wcześniej LMPCh. Natomiast takiego wymagania nie było dla badań dla RZS.

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. Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach Cimzi w porównaniu do placebo była podobna. W badaniu dla wskazania RZS najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym były infekcje. Podsumowując częstotliwość 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.

Table A-1: Porównanie TEAE z badania RAPID- axSpA I program badania klinicznego dla RZS

N (%)	RA pooled - PC Studies		axSpA - RAPID-axSpA trial	
	PBO N=1137	All CZP* N=2965	PBO N=107	All CZP** N=274
Czas ekspozycji (pacjentolat)	373	1302		
Średni czas ekspozycji	110 days	152 days		
TEAE	713 (62.7)	2048 (69.1)	67 (62.6)	

łagodne	530 (46.6)	1620 (54.6)	52 (48.6)	
Umiarkowane	384 (33.8)	1120 (37.8)	36 (33.6)	
Ciężkie	93 (8.2)	256 (8.6)	7 (6.5)	
Poważne AE	61(5.4)	260 (8.8)	5 (4.7)	
TEAE związane z lekiem			22 (20.6)	
TEAE prowadzące do wycofania z leczenia			2 (1.9)	
TEAE prowadzące do zgonu			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-axSpA I w badaniu dla RZS był porównywalny.

### B.2.2.1 Bezpieczeństwo leczenia

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID- axSpA 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.

### B.2.2.2. Trudności związane ze wskazaniami

Jeśli chodzi o wskazanie nr-axSPA, zostało opublikowane tylko jedno badanie kontrolowane placebo o innym czasie trwania (badanie Ability 1: opublikowano dane z 12 tygodni; badanie Rapid-axSPA: opublikowano dane z 24 tygodni; tych dwóch zestawów danych nie można porównać). Różnice dotyczą również populacji włączonych do badań. Do badania Ability 1 włączono tylko pacjentów bez potwierdzenia choroby w RTG, natomiast w badaniu Rapid-AxSpA u połowy pacjentów rozpoznanie ZZSK zostało potwierdzone w RTG.

Jeśli chodzi o ZZSK, w przypadku niektórych badań opublikowano tylko częściowe dane i z tego względu

### **B.2.3. Uwagi metodologiczne**

W opinii Millsa i wsp. (BMJ 2013;346) metaanaliza sieciowa umożliwia ujęcie i interpretację szerszego zakresu dowodów oraz zrozumienie względnych zalet ocenianych interwencji. Metaanaliza sieciowa ma przewagę nad klasyczną metaanalizą obejmującą porównania parami, ponieważ czerpie z dowodów pośrednich moc do uzyskania pewności co do wszystkich porównań leków i pozwala na porównawcze oszacowanie efektów, które nie zostały ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych porównujących interwencje bezpośrednio (badaniach typu „head to head”). Metaanalizy sieciowe podlegają jednak pewnym ograniczeniom związanym z jakością badań objętych analizą. Słabe strony analizy sieciowej mogą się też ujawnić, jeśli podczas zbierania, analizowania i prezentowania danych pominięty zostanie którykolwiek z poniższych etapów:

- przeprowadzenie wyczerpującego przeglądu literatury,
- ocena złudzenia publikacyjnego (publication bias),
- ocena jakości publikacji,
- odpowiednie metody statystyczne do obliczenia wielkości efektu,
- uwzględnienie heterogeniczności pojęciowej i statystycznej.

Heterogeniczność pod względem podstawowego ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious adverse events, SAEs) lub zdarzeń w postaci ciężkiego zakażenia (serious infection events, SIEs) oraz liczby pacjentów przerywających udział w objętych analizą badaniach wynika z różnic, które dotyczą takich kwestii, jak:

- plan i punkty końcowe badania, jednocześnie stosowane leki (np. kortykosteroidy) oraz współwystępujące choroby, wiek i płeć
- lokalizacja (lokalne standardy leczenia)
- ramy czasowe badania
- sposób gromadzenia danych, zwłaszcza danych dotyczących bezpieczeństwa; sponsorzy różnie interpretują zasady dobrej praktyki klinicznej (good clinical practice, GCP), gdy definiują SEA/SIE (na przykład UCB każde zakażenie

oportunistyczne uznaje za ciężkie zdarzenie niepożądane, aby umożliwić optymalnie długi okres obserwacji zdarzenia przez dział monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii).

Nie można przeprowadzić rzetelnego porównania substancji aktywnych, ponieważ opublikowane dane nie zostały skorygowane o ekspozycję na leczenie. Nawet gdyby średni czas ekspozycji został podany, czas wystąpienia zdarzenia niepożądanego jest zależny również od czasu obserwacji. Dlatego w przypadku randomizowanych badań klinicznych, które różnią się pod względem czasu trwania (oraz stosowania strategii przenoszenia pacjentów z grupy otrzymującej placebo do grupy otrzymującej substancję aktywną), do przeprowadzenia metodologicznie poprawnego porównania bezpieczeństwa należy zastosować dane z poziomu pacjenta.

Nie ma standardowej procedury zgłaszania nowotworów złośliwych; tego typu zdarzenia są klasyfikowane (kodowane) według klasyfikacji układów i narządów (System Organ Class, SOC) razem z nowotworami łagodnymi i torbielami. W dostępnych publikacjach na ogół brakuje odpowiedniego opisu metody ich wyboru.

Definicje zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia (treatment-emergent adverse events, TEAEs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious adverse events, SAEs) na przestrzeni czasu uległy zmianie – na podstawie ograniczonej liczby publikacji nie można ustalić, jakich definicji używano w poszczególnych badaniach. Można jedynie ustalić, które definicje wykorzystano do przeanalizowania danych z badania Rapid-axSpA (Rapid-PsA). To jednak nie umożliwi porównania badań.

Na ogół dostępne publikacje nie zawierają pełnego zestawu tabel SOC do zgłaszania punktów końcowych oceny bezpieczeństwa ze względu na brak miejsca. Stosuje się pewne zasady zgłaszania i zgłaszane są częściowe wyniki. Jedną ze stosowanych zasad może być zgłaszanie zgodnie z klasyfikacją SOC z zastosowaniem terminów High Level Terms (HLT), jeśli wystąpiły co najmniej dwa zdarzenia lub wskaźnik częstości występowania był wyższy niż 0,5%. Jak wynika z naszego doświadczenia zasady te nie są opisywane we właściwy sposób i w rezultacie w porównaniach pojawiają się błędy.

W badaniach klinicznych oceniających stosowanie certolizumabu wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) zostały zarejestrowane i zaklasyfikowane według Słownika Terminologii Medycznej dla Działań Rejestrowanych MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities; v.9.0). W niektórych przypadkach poszczególne objawy, jak również ogólne rozpoznanie, zarejestrowano i policzono oddzielnie, co mogło skutkować przeszacowaniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Kodowanie i konwencje kodowania zastosowane w badaniach prowadzonych przez firmy konkurencyjne nie zawsze były opisywane.

Należy zwrócić uwagę, że definicja ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) stosowana przez UCB jest uważana za szczególnie zachowawczą w porównaniu z definicją stosowaną w analizach bezpieczeństwa innych inhibitorów TNF. Opiera się na

kryterium: „stanowi istotne zdarzenie medyczne według badacza”, co oznacza, że jest zależna od subiektywnej interpretacji badacza i lokalnych standardów opieki. To ostatnie kryterium nie zawsze jest wykorzystywane w przypadku innych badań.

#### B.2.4. 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 B 2)

**Table A-2: Publications Relating to Comparative Safety of bDMARDs**

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] <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 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] <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 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] <i>Rheumatology</i> . 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] <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . (2):CD008794, 2011.
(Kristensen, et al. 2011)	Kristensen LE. Jakobsen AK. Bartels EM. Geborek P. Bliddal H. Saxne T. Danneskiold-Samsøe 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] <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> . 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 <i>Open Access Rheumatology: Research and Reviews</i> (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

##### A.2.1.1. 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- axSpA, nie były dostępne do przeglądu. Objęto przeglądem następujące choroby: RZS, nowotwór, łuszczyca, nieswoiste zapalenia jelit, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe 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.

**b) 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.

**c) 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.

#### d) 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- axSpA dla ZZSK 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 aktualnie notowanych na PBS, tylko CZP i GOL zostały uwzględnione. Na tej podstawie, wskaźnik NNH obliczono dla każdego z agentów, w którym harm została zdefiniowana jako wycofanie z leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. 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 bDMARDs 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 był stały 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.

Table A-3: Incidence Density of Infections with bDMARDs in RA (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 <sup>a</sup>	OI	TB
Etanercept	2.6–11.1	0.01–0.12 <sup>a</sup>	0.01–0.11 <sup>a</sup>
Adalimumab	2.0–8.7	0.03–1.12 <sup>a</sup>	0.08–0.56 <sup>a</sup>

Infliximab	3.9–10.3	0.29–2.6 <sup>a</sup>	0.05–2.6 <sup>a</sup>
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  
<sup>a</sup> 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.

## **alerty prawne**

### **B.2.5.1. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163614.pdf)

### **B.2.6. PSUR**



### **B.2.7. 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 pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cimzia® (certolizumab pegol) w terapii dorosłych chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK.

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 piśmiennictwa zamieszczonego w odnalezionych doniesieniach. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol oceniano na tle placebo oraz porównano pośrednio ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych z innymi inhibitorami TNF $\alpha$  zarejestrowanymi i wskazanymi w leczeniu ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z kryteriami Cochrane. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Porównanie pośrednie z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem przeprowadzono przy użyciu metody Bucher.

Do dnia 29.10.2013, w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy 55 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w tym:

- w odniesieniu do populacji z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa:
  - 1 RCT (1 publikacja) dla certolizumabu pegol;
  - 1 RCT (1 publikacja) dla golimumabu;
  - 4 RCT (16 publikacji) dla adalimumabu;
  - 6 RCT (15 publikacji) dla etanerceptu;
  - 3 RCT (11 publikacji) dla infliksymabu;
- w odniesieniu do populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:
  - 1 RCT (1 publikacja) dla certolizumabu pegol;
  - 2 RCT (2 publikacje) dla adalimumabu.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac mających charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, spełniających kryteria włączenia.

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Badanie GO-RAISE dla golimumabu

cechowało niskie (5 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla adalimumabu w populacji z ZZSK jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla adalimumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK jedno badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad), a kolejne zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku etanerceptu trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Dla infliksymabu dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS20,
- odpowiedź ASAS40,
- aktywność choroby w skali ASDAS,
- aktywność choroby w skali BASDAI,
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI,
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Wyniki były istotnie statystycznie lepsze w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS40,
- aktywność choroby w skali ASDAS,
- aktywność choroby w skali BASDAI,
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI,
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Wyniki były istotnie statystycznie lepsze w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. W przypadku odpowiedzi ASAS20 wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie certolizumabu 200 mg jedynie w 24. tygodniu. Wyniki w 12. tygodniu

były porównywalne w obu grupach w przypadku certolizumabu 200 mg. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 99. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
<b>ZZSK</b>		
ASAS20	1,55 (1,04; 2,31), p=0,0332	2,03 (1,36; 3,04), p=0,0006
ASAS40	2,07 (1,13; 3,81), p=0,0189	3,02 (1,57; 5,79), p=0,0009
ASDAS*	-1,20 (-1,90; -0,50), p<0,001	-1,30 (-2,06; -0,54), p<0,001
BASDAI*	-1,50 (-2,37; -0,63), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,40	-0,30 (-0,60; -0,003), p<0,05
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,70 (-2,69; -0,71), p<0,001
<b>Spondyloartropatia osiowa bez zmian w RTG</b>		
ASAS20	1,47 (0,97; 2,23), p=0,0716	2,72 (1,59; 4,65), p=0,0003
ASAS40	2,99 (1,48; 6,04), p=0,0023	4,04 (1,94; 8,40), p=0,0002
ASDAS*	-1,20 (-1,89; -0,51), p<0,001	-1,40 (-2,21; -0,59), p<0,001
BASDAI*	-1,80 (-2,84; -0,76), p<0,001	-2,30 (-3,63; -0,97), p<0,001
BASMI*	-0,60 (-0,95; -0,25), p<0,001	-0,60 (-0,95; -0,25), p<0,001
BASFI*	-1,90 (-2,30; -0,80), p<0,001	-2,40 (-3,78; -1,02), p<0,001

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 100. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
<b>ZZSK</b>		
ASAS20	1,74 (1,18; 2,58), p=0,0054	2,09 (1,39; 3,14), p=0,0004
ASAS40	2,59 (1,43; 4,68), p=0,0016	3,73 (1,97; 7,06), p=0,0001
ASDAS*	-1,00 (-1,58; -0,42), p<0,001	-1,10 (-1,74; -0,46), p<0,001
BASDAI*	-1,40 (-2,21; -0,59), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,10	-0,30



Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,60 (-2,53; -0,67), p<0,001
<b>Spondyloartropatia osiowa bez zmian w RTG</b>		
ASAS20	1,57 (1,05; 2,34), p=0,0274	2,94 (1,74; 4,97), p=0,0001
ASAS40	2,94 (1,46; 5,91), p=0,0025	3,22 (1,52; 6,82), p=0,0023
ASDAS*	-1,20 (-1,89; -0,51), p<0,001	-1,30 (-2,05; -0,55), p<0,001
BASDAI*	-1,90 (-2,10; -0,80), p<0,001	-2,20 (-3,47; -0,93), p<0,001
BASMI*	-0,50 (-0,79; -0,21), p<0,001	-0,50 (-0,99; -0,01), p<0,05
BASFI*	-1,90 (-2,10; -0,80), p<0,001	-2,10 (-3,31; -0,89), p<0,001

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
<b>ZZSK</b>		
ASAS20	1,64 (1,13; 2,37) p=0,0089	2,06 (1,40; 3,03) p=0,0003
ASAS40	2,31 (1,31; 4,08) p=0,0037	3,35 (1,80; 6,24) p=0,0001
ASDAS*	-	-
BASDAI*	-	-
BASMI*	-	-
BASFI*	-	-
<b>Spondyloartropatia osiowa bez zmian w RTG</b>		
ASAS20	1,52 (1,04; 2,21) p=0,0286	2,84 (1,70; 4,73) p=0,0001
ASAS40	2,96 (1,52; 5,79) p=0,0015	3,61 (1,77; 7,37) p=0,0004
ASDAS*	-	-
BASDAI*	-	-
BASMI*	-	-
BASFI*	-	-

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne infekcje,
- infekcje górnych dróg oddechowych,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

**Certolizumab 200 mg** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46), NNT=7,16 (95%CI: 3,8; 53,4);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,80 (95%CI: 1,15; 2,80), NNT=6,11 (95%CI: 3,5; 21,9);
- infekcji: RR=1,66 (95%CI: 1,09; 2,51), NNT=6,50 (95%CI: 3,6; 30,5).

**Certolizumab 400 mg** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,64 (95%CI: 1,04; 2,59), NNT=7,64 (95%CI: 4,0; 76,7).
- infekcji: RR= 1,64 (95%CI: 1,08; 2,49), NNT=6,69 (95%CI: 3,7; 36,5).

**Certolizumab w obu dawkach analizowanych łącznie (200 + 400 mg)** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,21 (95%CI: 1,03; 1,43), NNT=7,65 (95%CI: 4,2; 43,9);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,72 (95%CI: 1,14; 2,60) NNT=6,77 (95%CI: 4,0; 20,8);
- infekcji: RR= 1,65 (95%CI: 1,13; 2,42), NNT= 6,59 (95%CI: 3,9; 20,5).

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z ZZSK wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF $\alpha$  w odniesieniu do wyników z 12. tygodnia. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol z adalimumabem zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; w przypadku dawki 400 mg brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego) oraz zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (obie dawki certolizumabu: 200 i 400 mg) w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol. Pozostałe wyniki w 24. tygodniu były porównywalne.

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu (zarówno w dawce 200 mg, jak i 400 mg) z adalimumabem w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK wskazują na porównywalną skuteczność obu leków w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych oceny skuteczności.

## 6.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK i 147 pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych;
- brak badań porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z innymi inhibitorami TNF-alfa, w tym z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem;
- stosunkowo niewielką liczbę włączonych do analizy badań dotyczących oceny skuteczności golimumabu i etanerceptu, a co za tym idzie niską liczebność populacji objętej obserwacją; większość badań była badaniami o stosunkowo nielicznej populacji – w przypadku golimumabu do opracowania włączono 1 badanie, które objęło populację 356 chorych z ZZSK, w przypadku etanerceptu przegląd objął 6 badań z populacją leczoną etanerceptem równą 567 chorych;
- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia;
- brak kompletnych danych w badaniu M063-606 dla adalimumabu (główna publikacja dotyczy jedynie drugorzędowego punktu końcowego, brak danych liczbowych na temat bezpieczeństwa);
- prezentację danych dotyczących zmiennych ciągłych w badaniu dotyczącym golimumabu (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwiająca oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla części danych oraz porównanie ich z danymi dla certolizumabu;
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla certolizumabu – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy;
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego – niekiedy konieczność przeliczania wyników w celu ujednolicenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy;
- brak opracowań wtórnych dla certolizumabu w analizowanym wskazaniu, co powoduje, że nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej analizie

z innymi opublikowanymi wynikami (dostępne jest tylko 1 niedawno opublikowane badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w analizowanym wskazaniu);

- 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 „Poważne infekcje”, a dla części porównań także „Infekcji górnych dróg oddechowych” odnotowano szerokie przedziały ufności otrzymanych wyników, co sprawia, że wnioski powinny być formułowane z dużą ostrożnością,
- ograniczenia wynikające z porównania pośredniego, w tym dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych (szczegółowa ocena heterogeniczności: patrz rozdział 5.1.1 i 5.2.1), która może wpływać na uzyskane wyniki; wydaje się, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być prawdopodobnie przesunięte na niekorzyść certolizumabu, natomiast dla pozostałych porównań wielkość wpływu zidentyfikowanych czynników jest trudna do oszacowania.

### 6.3 Siła dowodów

W przypadku certolizumabu pegol, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia należy uznać za umiarkowaną. Prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego charakteryzującego się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego według Cochrane oraz umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego wg Jadad (3 punkty). W badaniu analizowano umiarkowanie liczną grupę chorych: 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK i 147 pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych. Badanie było przeprowadzone w wielu ośrodkach.

Brak badań typu head-to-head nie pozwala na wiarygodne wyciąganie wniosków dotyczących istotności różnic między certolizumabem pegol a golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem w zakresie skuteczności leczenia ZZSK. Przeprowadzone porównanie pośrednie pozwala przypuszczać, że różnice między tymi terapiami nie są istotne klinicznie. Porównanie pośrednie w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK również wskazuje na porównywalny profil skuteczności certolizumabu pegol i adalimumabu, jednak należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi GRADE, ogólną jakością dowodów w kontekście stosowania certolizumabu pegol w porównaniu do placebo należy uznać za umiarkowaną. Jakość dowodów w kontekście stosowania certolizumabu pegol w porównaniu do golimumabu, adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu należy uznać za niską z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia, wynikające głównie z konieczności przeprowadzenia

porównania pośredniego. Wyniki i wnioski z przeglądu systematycznego dla najważniejszych punktów końcowych, zgodnie z zaleceniami GRADE przedstawiono w Aneksie 10.

## 7 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu pegol u pacjentów z ZZSK oraz w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK. W zidentyfikowanym badaniu komparatorem dla certolizumabu pegol było placebo. Nie zidentyfikowano badań, w których komparatorem dla certolizumabu byłby inny inhibitor TNF- $\alpha$  (golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab). W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano 15 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (1 badanie), adalimumabu (4 badania), etanerceptu (6 badań) lub infliksymabu (4 badania), których metodyka pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumab pegol vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab w populacji pacjentów z ZZSK. Dodatkowo zidentyfikowano 2 badania dla adalimumabu i przeprowadzono porównanie pośrednie w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

Zarówno populacje pacjentów, jak i sam sposób przeprowadzenia badania różnił się znacznie w poszczególnych badaniach, co może obniżać wiarygodność wyników poszczególnych porównań. Wydaje się, że szczególnie duże znaczenie mają: udział pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$  w badaniu RAPID-axSpA, różnice w konstrukcji opcji *mandatory/early escape*, różny czas pomiaru punktów końcowych. Sumaryczny wpływ heterogeniczności na wynik porównań jest trudny do oszacowania, ale może się wydawać, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być przesunięte na niekorzyść certolizumabu.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i placebo** w populacji pacjentów z ZZSK certolizumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 12., jak i 24. tygodniu obserwacji.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i placebo** w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK certolizumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie odpowiedzi ASAS40, oceny aktywności choroby w skali ASDAS, oceny aktywności choroby w skali BASDAI, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI i oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, zarówno w 12., jak i 24. tygodniu obserwacji. W przypadku odpowiedzi ASAS20 dla dawki certolizumabu 200 mg wynik był istotnie statystycznie lepszy w grupie certolizumabu jedynie w 24. tygodniu. Wyniki odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu nie różnił się statystycznie od placebo w przypadku tej dawki certolizumabu.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i placebo** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (dawka certolizumabu 200 mg oraz dawka łączna 200

i 400 mg), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, infekcji (tylko dawka certolizumabu 200 mg) oraz nie różnił się statystycznie w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa.

W odniesieniu do populacji z ZZSK:

- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i adalimumabu** certolizumab nie różnił się statystycznie w porównaniu z adalimumabem w zakresie większości analizowanych punktów końcowych z wyjątkiem oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku dawki 400 mg) oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (dawki certolizumabu 200 mg i 400 mg) w 24. tygodniu, dla których certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od adalimumabu.
- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i golimumabu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych;
- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i etanerceptu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych;
- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i infliksymabu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

W odniesieniu do populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wyniki porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem wskazują, że oba leki nie różnią się statystycznie w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych oceny skuteczności.

Podsumowując, certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy nieco gorszym profilu bezpieczeństwa oraz nie różni się statystycznie w porównaniu z innymi inhibitorami TNF $\alpha$  w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z ZZSK oraz pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tabela 102. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 29.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	11 377
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	11 377
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	13 777
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	75
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	131
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	384
#9	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	50
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	158
#14	"axial SpA"[Text Word]	122
#15	"axSpA"[Text Word]	33
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	13 973
#17	<b>"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]</b>	219
#18	certolizumab[Text Word]	437
#19	CDP870[Text Word]	22
#20	"CDP 870"[Text Word]	15
#21	Cimzia[Text Word]	16
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	455
#23	<b>golimumab[Supplementary Concept]</b>	134
#24	golimumab[Text Word]	288
#25	Simponi[Text Word]	8
#26	#23 OR #24 OR #25	288
#27	<b>adalimumab[Supplementary Concept]</b>	2 266
#28	adalimumab[Text Word]	3 409
#29	Humira[Text Word]	117
#30	#27 OR #28 OR #29	3 422
#31	<b>"TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]</b>	3 797
#32	"TNFR-Fc fusion protein"[Text Word]	3 806
#33	etanercept[Text Word]	4 050
#34	Enbrel[Text Word]	192
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	5 233
#36	<b>infiximab[Supplementary Concept]</b>	6 329
#37	infiximab[Text Word]	8 578
#38	"monoclonal antibody cA2"[Text Word]	19
#39	"MAb cA2"[Text Word]	2
#40	Remicade[Text Word]	206
#41	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	8 609



Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#42	#22 OR #26 OR #30 OR #35 OR #41	13 079
#43	#16 AND #42	1 040
#44	randomized controlled trial[pt]	352 725
#45	controlled clinical trial[pt]	86 300
#46	randomized[tiab]	299 435
#47	placebo[tiab]	152 385
#48	clinical trials as topic[mesh: noexp]	164 961
#49	randomly[tiab]	203 729
#50	trial[ti]	119 484
#51	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	870 876
#52	animals [mh] NOT humans [mh]	3 827 589
#53	#51 NOT #52	804 682
#54	#43 AND #53	280

Tabela 103. Strategia przeszukiwania Cochrane Library. 29.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: <b>[Spondylitis, Ankylosing]</b> explode all trees	396
#2	Ankylosing Spondylitis	637
#3	Rheumatoid Spondylitis	192
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	30
#6	Ankylosing Spondylarthritis	1
#7	Ankylosing Spondyloarthritis	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	36
#9	Bechterew* disease	31
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie-Struempell disease	9
#12	axial spondyloarthritis	17
#13	axial SpA	18
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	676
#15	<b>certolizumab</b>	72
#16	CDP870	9
#17	CDP 870	3
#18	Cimzia	10
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	74
#20	<b>golimumab</b>	69
#21	Simponi	6
#22	#20 OR #21	69
#23	<b>adalimumab</b>	395
#24	Humira	38
#25	#23 OR #24	395
#26	<b>etanercept</b>	593

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#27	TNFR-Fc fusion protein	10
#28	Enbrel	48
#29	#26 OR #27 OR #28	605
#30	<b>infliximab</b>	719
#31	monoclonal antibody cA2	25
#32	MAb cA2	4
#33	Remicade	47
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	736
#35	#19 OR #22 OR #25 OR #29 OR #34	1 437
#36	#14 AND #35	168

Tabela 104. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier). 29.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn AND [embase]/lim	15 356
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	2 409
#3	'golimumab'/syn AND [embase]/lim	1 624
#4	'adalimumab'/syn AND [embase]/lim	12 952
#5	'etanercept'/syn AND [embase]/lim	17 243
#6	'infliximab'/syn AND [embase]/lim	25 869
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	35 527
#8	#1 AND #7	3 026
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	527

## **Aneks 2. Prace włączone do opracowania**

### **Certolizumab pegol**

#### **RAPID-axSpA**

Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]

### **Golimumab**

#### **GO-RAISE**

Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58 (11):3402-12.

Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Sep;62 (9):1266-71.

Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Sep;48 (9):596-607.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Barattelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84.

Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 3. [Epub ahead of print]

van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):321-5. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):321-5.

Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):674-80.

### **Adalimumab**

#### **ATLAS (populacja z ZZSK)**

van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46.

Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):1050-7.

van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec 4. Epub D. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1218-21.

Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1346-53.

van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4).

Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state

as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15;59 (4):553-60.

van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 (6):922-9.

Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 May 22;9:36.

Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Jun;62(6):826-34.

Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Apr;49(4):812-9.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):700-6.

Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.

### **M03-606 (populacja z ZZSK)**

Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec;56 (12):4005-14.

Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszyniki WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008 Oct;35 (10):2030-7.

### **Huang 2013 (populacja z ZZSK)**

Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing

spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 8. [Epub ahead of print]

#### **Hu 2012 (populacja z ZZSK)**

Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):358-65.

#### **Haibel 2008 (populacja z nr-axSpA)**

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1981-91.

#### **ABILITY-1 (populacja z nr-axSpA)**

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):815-22.

### **Etanercept**

#### **van der Heijde 2006**

van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65 (12):1572-7.

Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jun;46 (6):999-1004.

#### **Calin 2004**

Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63 (12):1594-600.

Dijkmani B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmarti R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S,

Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36 (6):1256-64.

Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28 (2):238-45.

### **Davis 2003**

Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48 (11):3230-6.

Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32 (9):1751-4.

Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52 (4):1216-23.

Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64 (11):1557-62.

### **Gorman 2002**

Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2;346 (18):1349-56.

Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51 (1):1-8.

### **Barkham2010**

Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69 (11):1926-8.

### **SPINE**

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced

ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70 (5):799-804.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct 17.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1687-96.

### **Infliximab**

#### **ASSERT**

van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063-70.

Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1270-8.

Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1646-52.

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91.

Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug 15;61(8):1032-6.



Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82.

### **Braun 2002**

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2224-33.

Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sørensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep;50(9):1690-9.

Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1126-36.

### **Marzo-Ortega 2005**

Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1568-75.

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Shu 2013	Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R, Wang J. Indirect comparison of anti-TNF- $\alpha$ agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2013 Sep-Oct;31(5):717-22.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Ren 2013	Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of Antitumor Necrosis Factor( $\alpha$ ) Agents on Patients With Ankylosing Spondylitis. <i>Am J Med Sci</i> . 2013 May 24. [Epub ahead of print]	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Machado 2013	Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int</i> . 2013 Sep;33(9):2199-213.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Thaler 2012	Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar. Drug Class Reviews.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Migliore 2012	Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(3):473-80.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Singh 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.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Boyce 2010	Boyce E.G, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-(alpha) inhibitor. <i>Clinical Therapeutics</i> (2010) 32:10 (1681-1703).	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Oldfield 2009	Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. <i>BioDrugs</i> . 2009;23(2):125-35.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Zochling 2005	Zochling Jane, Maxwell Lara, Beardmore Jil, Boonen Annelies. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , YR: 2005, NO: 3.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Barkham 2009	Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Apr;60(4):946-54.	Wczesna postać choroby ze zmianami w MRI, komparator niespełniający kryteriów włączenia
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35 (4):662-7. Epub 2008 Feb 15.	Nie RCT
Brandt 2003	Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörenien H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003 Jun;48 (6):1667-75.	Krótki, 6-tygodniowy okres obserwacji w warunkach badania RCT, brak możliwości włączenia danych do porównania pośredniego
Davis 2008	Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Inman RD, Ni L, Lin SL, Tsuji WH. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with	Nie RCT

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Mar;67 (3):346-52	
Davis 2005	Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Aug 15;53(4):494-501.	Nie RCT
Haibel 2006	Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun J, Sieper J. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Feb;54 (2):678-81.	Nie RCT
Sieper 2013	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 May 21. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
Sieper 2013	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of All INFAST Investigators. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jun 5. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
van den Bosch 2002	Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Mar;46(3):755-65.	Pacjenci z ZZSK, spondyloartropatią obwodową, SpA nieodróżnicowaną oraz ŁZS
CANDLE	Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG; CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Aug 1;37(8):1728-34.	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)
CANDLE	Inman RD, Maksymowych WP; CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Jun;37(6):1203-10.	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)

## Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606	Huang 2013	Hu 2012	ABILITY-1	Haibel 2008	Calin 2004
<b>Kryteria włączenia</b>									
Wiek $\geq$ 18 lat	+	-	+	+	+(do 65 lat)	+(do 65 lat)	+	+	+(do 70 lat)
Przewlekły ból pleców $\geq$ 3 miesiące	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Rozpoznanie ZZSK wg kryteriów New York	-	+	+	+	+	+	-	-	+
Aktywna postać choroby	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Poziom CRP $>$ 7,9 mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu $\geq$ 30 dni ciągłego leczenia	+	-	-	-	-	-	+	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 2 NLPZ w ciągu $\geq$ 2 tygodni leczenia	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ	-	+	+	+	+	+	-	+	-
<b>Kryteria wykluczenia</b>									
Stosowanie innych leków:									
• certolizumab pegol	+	-	-	-	-	-	-	-	-
• $>$ 2 inne leki biologiczne ( $\geq$ 1 inhibitor TNFalfa)	+	-	+	+	+	-	-	-	+
• wcześniejsze leczenie inhibitorem TNFalfa	-	-	+	+	+	-	+	-	-
• przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania $\geq$ 1 kortykosteroidu w iniekcji dostawowej	-	-	-	+	-	-	-	-	-
• prednizolon	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Choroby i stany współwystępujące:									

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

Kryterium	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606	Huang 2013	Hu 2012	ABILITY-1	Haibel 2008	Calin 2004
• przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie	+	+	+	-	+	-	-	-	-
• ciężka lub zagrażająca życiu infekcja	+	+	-	-	-	-	-	-	-
• aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV	+	+	+	-	+	-	-	-	-
• zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej	-	+	-	-	-	-	-	-	-
• całkowite zeszywnienie kręgosłupa	+	+	-	+	+	-	-	-	-
• choroba nowotworowa	-	+	+	-	+	-	-	-	-
• stwardnienie rozsiane lub inne choroby demielinizacyjne	-	+	+	-	+	-	-	-	-
• zastoinowa niewydolność serca	-	+	-	-	+	-	-	-	-
• transplantacja	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<b>Inne:</b>									
• ciąża lub karmienie piersią	-	-	-	+	-	-	-	+	-

Kryterium	Gorman 2002	Davis 2003	van der Heijde 2006	Barkham 2008	SPINE	ASSERT	Braun 202	Marzo-Ortega 2005
Wiek $\geq$ 18 lat	+	+(do 70 lat)	+(do 70 lat)	+	+(do 70 lat)	-	-	+
Przewlekły ból pleców $\geq$ 3 miesięcy	-	-	-	-	-	-	-	-
Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA	-	-	-	-	-	-	-	-
Rozpoznanie ZZSK wg kryteriów New York	+	+	+	+	+	+	+	+
Aktywna postać choroby	+	+	+	+	+	+	+	+
Poziom CRP > 7,9 mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu $\geq$ 30 dni ciągłego leczenia	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 2 NLPZ w ciągu $\geq$ 2 tygodni leczenia	-	-	-	-	+	-	-	-
Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ	-	-	-	-	-	-	-	+
<b>Kryteria wykluczenia</b>								
Stosowanie innych leków:								
• certolizumab pegol	-	-	-	-	-	-	-	-
• >2 inne leki biologiczne ( $\geq$ 1 inhibitor TNFalfa)	-	-	-	-	-	-	+	-
• wcześniejsze leczenie inhibitorem TNFalfa	+	+	+	-	+	-	-	-
• przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania $\geq$ 1 kortykosteroidu w iniekcji dostawowej	-	-	-	+	-	+	+	-
• prednizolon	-	-	-	-	-	-	-	-
Choroby i stany współwystępujące:								
• przewlekła lub	+	-	-	-	-	-	-	+

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

Kryterium	Gorman 2002	Davis 2003	van der Heijde 2006	Barkham 2008	SPINE	ASSERT	Braun 202	Marzo-Ortega 2005
nawracająca infekcja w wywiadzie								
• ciężka lub zagrażająca życiu infekcja	-	+	+	-	+	+	+	-
• aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV	+	-	-	+	-	+	+	+
• zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej	-	-	-	-	-	+	+	-
• całkowite zeszywnienie kręgosłupa	+	+	-	-	-	+	+	-
• choroba nowotworowa	+	-	+	-	+	+	+	+
• stwardnienie rozsiane lub inne choroby demielinizacyjne	-	-	+	-	-	-	-	+
• zastoinowa niewydolność serca	-	-	+	+	-	+	-	-
• transplantacja	-	-	-	-	-	+	-	-
<b>Inne:</b>								
• ciąża lub karmienie piersią	-	+	-	-	-	-	-	+

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

	RAPID-axSpA			GO-RAISE		ATLAS		M03-606	
	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba pacjentów	107	111	107	78	138	107	208	44	38
Płeć męska [n(%)]	65 (60,7)	67 (60,4)	68 (63,6)	55 (70,5)	102 (73,9)	79 (73,8)	157 (75,5)	36 (81,8)	29 (76,3)
Wiek lata [średnia(SD)]	39,9 (12,4)	39,1 (11,9)	39,8 (11,3)	41,0 (31,0–50,0)**	38,0 (30,0–47,0)**	43,4 (11,3)	41,7 (11,7)	40,0 (10,9)	41,9 (11,1)
Czas trwania choroby [lata] [średnia(SD)]	7,7 (0,3; 50,9)#	6,9 (0,3; 34,2)#	7,9 (0,3; 44,8)#	7,25 (2,80–18,60)**	5,15 (1,60–11,60)**	10,0 (8,3)	11,3 (10,0)	12,1 (8,7)	14,5 (9,0)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	87 (81,3)	87 (78,4)	81 (75,7)	66 (84,6)	112 (81,8)	85 (79,4)	163 (78,4)	36 (81,8)	33 (86,8)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	57 (53,3)	65 (58,6)	56 (52,3)	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,4 (1,7)	6,5 (1,6)	6,4 (1,5)	6,6 (5,7–7,7)**	6,6 (5,6–7,6)**	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	6,5 (1,6)	6,2 (1,7)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	5,5 (2,1)	5,3 (2,3)	5,4 (2,3)	4,9 (3,5–6,8)**	5,0 (3,2–6,7)**	5,6 (2,2)	5,2 (2,2)	5,6 (2,2)	5,3 (2,0)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	4,0 (1,8)	3,7 (1,6)	3,8 (1,7)	4,0 (2,0–5,0)**	3,0 (2,0–4,0)**	4,2 (2,1)	3,8 (2,2)	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	4,0 (0,9)	3,9 (0,9)	3,8 (0,8)	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	7,6 (6,6–8,8)**	7,5 (5,7–8,2)**	6,7 (2,2)	6,4 (2,1)	71,7 (14,8)*	67,2 (16,7)*
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	15,0 (0,1; 156,2)#,†	12,7 (0,1; 174,8)#,†	12,3 (0,1; 159,9)#,†	1,15 (0,3–2,4)**	1,10 (0,5–2,5)**	2,2 (2,9)	1,8 (2,2)	2,3 (2,6)	1,8 (1,7)
Inne stosowane leki [n(%)]	Glikokortykosteroidy	-	-	13 (16,7)	26 (18,8)	6 (5,6)	25 (12,0)	-	-
	LMPCh	38 (35,5)	31 (27,9)	31 (29,0)	-	22 (20,6)	40 (19,2)	-	-
	NLPZ	92 (86,0)	97 (87,4)	95 (88,8)	72 (92,3)	124 (89,9)	84 (78,5)	166 (79,8)	-
	Wcześniejsze leczenie antyTNFα	26 (24,3)	15 (13,5)	11 (10,3)	-	-	-	-	-

\*VAS 0-100, \*\*mediana (IQR); #mediana (wartość min; wartość max); † mg/l.



Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

	Huang 2013		Hu 2012		ABILITY-1		Haibel 2008	
	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba pacjentów	115	229	20	26	94	91	24	22
Płeć męska [n(%)]	95 (82,6)	185 (80,8)	20 (100,0)	24 (92,3)	40 (43)	44 (48)	12 (50)	13 (59)
Wiek lata [średnia(SD)]	29,6 (7,5)	30,1 (8,7)	27,4 (7,2)	28,2 (6,9)	38,4 (10,4)	37,6 (11,3)	37 (26-54)*	38 (25-64)*
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	7,7 (4,7)	8,1 (6,0)	7,6 (4,6)	7,4 (5,7)	10,1 (8,8)	10,1 (9,0)	8 (1-24)*	7 (2-16)*
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	109 (94,8)	219 (95,6)	19 (95,0)	25 (96,2)	70 (74)	75 (82)	18 (75)	13 (59)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,2 (1,4)	6,0 (1,4)	6,2 (1,1)	5,9 (1,4)	6,5 (1,6)	6,4 (1,5)	6,3 (4,2-8,9)	6,7 (4,2-7,9)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	4,4 (2,3)	4,3 (2,3)	3,9 (2,0)	3,7 (2,1)	4,9 (2,3)	4,5 (1,9)	-	-
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	3,4 (1,5)	3,4 (1,4)	-	-	2,7 (1,2)	2,7 (1,3)	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	3,7 (1,0)	3,7 (0,9)	4,0 (0,9)	3,7 (0,8)	3,4 (0,8)	3,2 (0,8)	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,7 (1,6)	6,8 (1,5)	-	-	7,0 (1,7)	6,9 (1,8)	-	-
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	mg/ml: 23,0 (30,0)	mg/ml: 22,4 (24,0)	mg/l: 32,1 (29,1)	mg/l: 24,6 (23,2)	mg/l: 7,6 (10,2)	mg/l: 6,8 (11,8)	-	-
Inne stosowane leki [n(%)]	Glikokortykosteroidy	5 (4,3)	8 (3,5)	-	-	-	-	-
	LMPCh	-	-	-	-	16 (17)	17 (19)	-
	NLPZ	90 (78,3)	182 (79,5)	-	-	74 (79)	72 (79)	-
	Wcześniejsze leczenie antyTNFα	-	-	-	-	-	-	-

\*średnia (zakres).

	Davis 2003		van der Heijde 2006			Calin 2004		Barkham 2010	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept 50 mg (1 x tydz.)	Etanercept 25 mg (2 x tydz.)	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept
Liczba pacjentów	139	138	51	155	150	39	45	20	20
Płeć męska [n(%)]	105 (75,5)	105 (76)	40 (78,4)	108 (69,7)	114 (76,0)	30 (77)	36 (80)	17 (85,0)	15 (75,0)
Wiek lata [średnia(SD)]	41,9 (18-65)	42,1 (24-70)	40,1 (10,9)	41,5 (11,0)	39,8 (10,7)	40,7 (11,4)	45,3 (9,5)	39,4 (10,1)	40,8 (9,7)
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	10,5 (0-35,3)	10,1 (0-30,7)	8,5 (6,8)	9,0 (8,7)	10,0 (9,1)	9,7 (8,2)	15,0 (8,8)	240 (7-360)	132 (25-540)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	109 (84)	108 (84)	-	-	-	-	-	-	-
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	59,6 (16,5)	58,1 (17,6)	61,1 (13,7)*	62,4 (17,0)*	59,4 (16,7)*	58,6*	61,0*	6,46 (1,74)	6,05 (1,71)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	56,3*	51,7*	59,7 (19,3)*	60,6 (20,3)*	57,7 (20,1)*	57,2*	60,2*	5,27 (1,81)	5,60 (1,98)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	63,5 (0-99)*	61,1 (7-100)*	63,1 (18,4)*	63,9 (19,2)*	63,5 (21,1)*	-	-	-	-
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	2,0 (0,2)	1,9 (0,2)	2,20 (2,29)	2,17 (2,46)	1,98 (2,08)	9,7**	15,4**	-	-
Inne stosowane leki [n(%)]	Glikokortykosteroidy	20 (14)	18 (13)	9 (17,6)	19 (12,3)	16 (10,7)	6 (15,4)	7 (15,6)	-
	LMPCh	43 (31)	44 (32)	17 (33,3)	65 (41,9)	55 (36,7)	16 (41)	16 (35,6)	-
	NLPZ	128 (92)	126 (91)	40 (78,4)	124 (80,0)	127 (84,7)	33 (84,6)	40 (88,9)	-
	Wcześniejsze leczenie antyTNF $\alpha$	-	-	-	-	-	-	-	-

\*VAS 0-100; \*\*mediana.

## Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

	Gorman 2002		SPINE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab
Liczba pacjentów	20	20	43	39	78	201	35	34	14	28
Płeć męska [n(%)]	18 (90)	13 (65)	39 (90,7)	37 (94,9)	68 (87,2)	157 (78,1)	22 (63)	23 (68)	11 (78,6)	23 (82,1)
Wiek lata [średnia(SD)]	39 (10)	38 (10)	48 (10)	46 (11)	41 (34; 47)**	40 (32; 47)**	39,0 (9,1)	40,6 (8,0)	39 (30-56)#	41 (28-74)#
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	12 (9)	15 (10)	23 (11)	19 (10)	13,2 (3,7; 17,9)**	7,7 (3,3; 14,9)**	14,9 (9,3)	16,4 (8,3)	10 (0-35)#	132 (0-41)#
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	18 (90)	19 (95)	36 (83,7)	31 (79,5)	69 (88,5)	173 (86,5)	27 (88)	31 (91)	12 (86)	23 (96)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	58 (15)	64 (12)	6,5 (5,2; 7,1)**	6,6 (5,3; 7,6)**	-	-	6,4 (3-10)#	6,9 (2,11-9,26)#
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	3,2 (2,5)	4,5 (2,1)	57 (19)	63 (20)	6,0 (4,1; 7,2)**	5,7 (4,5; 7,1)**	-	-	6,0 (3,8-10)#	6,7 (1,9-9,63)#
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	-	-	5,8 (1,3)	5,7 (1,4)	4,0 (2,0; 6,0)**	4,0 (2,0; 5,0)**	-	-	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	3,63 (0,76)	3,90 (0,71)	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	46,5 (25,3)*,†	65,0 (23,9)*,†	61 (20)†	70 (16)†	6,7 (4,7; 7,9)**	6,6 (4,8; 8,1)**	7,3 (1,7)	7,2 (1,6)	76,5 (33-100)*,†,#	63,5 (11-100)*,†,#
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	1,5 (1,2)	2,0 (1,8)	mg/l: 17 (19)	mg/l: 25 (31)	1,7 (0,7; 3,3)**	1,5 (0,7; 3,2)**	-	-	mg/l: 30 (13-60)#	mg/l: 30,5 (10-153)#
Inne stosowane leki [n(%)]	Glikokortykosteroidy	2 (10)	5 (25)	-	-	-	-	-	3 (25)	5 (18)
	LMPCh	7 (35)	8 (40)	-	-	-	-	-	4 (21)	10 (36)
	NLPZ	19 (95)	16 (80)	-	-	-	-	-	12 (86)	25 (89)
	Wcześniejsze leczenie antyTNFα	-	-	-	-	-	-	-	-	-

\*nocny ból, \*\*mediana (IQR), †VAS 0-100; #średnia (zakres).

		RAPID-axSpA	
		ZZSK	nr-axSpA
Liczba pacjentów		178	147
Płeć męska [n(%)]		129 (72,5)	71 (48,3)
Wiek lata [średnia(SD)]		41,5 (11,6)	37,4 (11,8)
Czas trwania choroby (lata) [mediana(zakres)]		9,1 (0,3; 50,9)	5,5 (0,3; 41,5)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]		145 (81,5)	110 (74,8)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]		178 (100,0)	0 (0,0)
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]		6,4 (1,6)	6,5 (1,5)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]		5,7 (2,2)	4,9 (2,3)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]		4,4 (1,7)	3,2 (1,5)
ASDAS [średnia(SD)]		4,0 (0,9)	3,8 (0,9)
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]		145 (81,5)	110 (74,8)
Inne stosowane leki [n(%)]	Glikokortykosteroidy	-	-
	LMPCh	63 (35,4)	37 (25,2)
	NLPZ	162 (91,0)	123 (83,7)
	Wcześniejsze leczenie antyTNF $\alpha$	36 (20,2)	16 (10,9)

## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	RAPID-axSpA			GO-RAISE		ATLAS		M03-606		Huang 2013		Hu 2012	
	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Placebo	Golimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba randomizowanych pacjentów	107	111	107	78	138	107	208	44	38	115	229	20	26
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	12 (11,2)	6 (5,5)	9 (8,4)	2 (2,6)*	10 (7,3)*	6 (5,6)	13 (6,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	4 (3,5)	8 (3,5)	bd	bd
Przyczyna nieukończenia, n (%)													
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,9)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	-	-	2 (4,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Pacjenci utraceni z obserwacji	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)	1 (1,3)	2 (1,5)	1 (0,9)	2 (1,0)	-	-	3 (2,6)	0 (0,0)	-	-
Zdarzenia niepożądane	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)	1 (1,3)	4 (2,9)	2 (1,9)	5 (2,4)	-	-	0 (0,0)	7 (3,1)	-	-
Pacjenci wycofani	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)	-	-	1 (0,9)	5 (2,4)	-	-	0 (0,0)	1 (0,4)	-	-
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	6 (5,6)	-	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (2,2)	2 (1,9)	4 (1,9)	-	-	1 (0,9)	0 (0,0)	-	-

\* w 16. tygodniu badania 41 pacjentów z grupy placebo przeszło do grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg, a 25 pacjentów z grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg przeszło do grupy leczonej golimumabem w dawce 100 mg.

	ABILITY-1		Haibel 2008		Davis 2003		van der Heijde 2006			Calin 2004	
	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept 25mg	Etanercept 50 mg	Placebo	Etanercept
Liczba randomizowanych pacjentów	94	91	24	22	139	138	51	150	155	39	45
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	2 (2,1)	4 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (13,7)	12 (8,7)	7 (13,7)	14 (9,3)	14 (9,0)	0 (0,0)	2 (4,4)
Przyczyna nieukończenia, n (%)											
Brak efektu terapeutycznego	-	-	-	-	13 (9,4)	3 (2,2)	3 (5,9)	3 (2,0)	2 (1,3)	2 (10,0)	0 (0,0)
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	-	-	-	1 (0,7)	2 (1,5)	0 (0,0)	8 (5,3)	6 (3,9)	-	-
Zdarzenia niepożądane	1 (1,1)	1 (1,1)	-	-	1 (0,7)	7 (5,1)	-	-	-	-	-
Pacjenci wycofani	-	-	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,0)	2 (1,3)	5 (3,2)	0 (0,0)	2 (4,4)
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	-	-	2 (3,9)	1 (0,7)	1 (0,6)	-	-
Inne	1 (1,1)	3 (3,3)	-	-	-	-	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

	Barkham 2010		Gorman 2002		SPINE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab
Liczba randomizowanych pacjentów	20	20	20	20	43	39	78	201	35	35	14	28
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	bd	bd	2 (10,0)	1 (5,0)	4 (9,3)	1 (2,6)	2 (2,6)	4 (2,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	5 (35,7)	2 (7,1)
Przyczyna nieukończenia, n (%)												
Brak efektu terapeutycznego	-	-	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	-	1 (0,5)	-	-	4 (28,6)	-
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,3)	2 (1,0)	-	-	-	-
Pacjenci wycofani	-	-	-	-	-	-	1 (1,3)	-	-	-	-	-
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Inne	-	-	0 (0,0)	1 (5,0)	-	-	-	1 (0,5)	-	1 (2,9)	1 (7,1)	2 (7,1)

## Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Badanie	Punkty końcowe
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS20 w 24 tygodniu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja ASAS, remisja BASDAI50.</li> </ul>
GO-RAISE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 14. tygodniu badania.</li> <li>• ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6, BASDAI, BASMI, BASFI, ból pleców, ból nocny, całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36).</li> </ul>
ATLAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>• ASAS 5/6, ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, BASDAI 50, ruchomość klatki piersiowej, MASES, SJC (44), TJC (46), BAS-G, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ból nocny, jakość życia.</li> </ul>
M03-606	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6</li> </ul>
Huang 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania.</li> <li>• ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6, BASDAI50, PTGA, ból pleców (VAS), BASDAI, ocena sztywności, aktywność choroby w ocenie lekarza (VAS), TJC, SJC, MASES, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36).</li> </ul>
Hu 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS.</li> </ul>
ABILITY-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania (ASAS40).</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS20, częściowa remisja ASAS, ASAS5/6, ASDAS, BASDAI, BASDAI50, MASES, BASMI, jakość życia (SF-36), HAQ-S, SPARCC.</li> </ul>
Haibel 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę wg ASAS (ASAS40).</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: BASDAI50, ASAS20, częściowa remisja wg ASAS, ocena aktywności choroby, jakość życia.</li> </ul>
Calin 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS.</li> <li>• Liczba pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 w 2., 4. i 8. tygodniu badania, ASAS 50, ASAS 70, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej.</li> </ul>
Gorman 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ogólna ocena aktywności przez lekarza, zapalenie przyczepów ścięgniętych, ocena bolesności stawów obwodowych.</li> </ul>
Davis 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12 tygodniu badania.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 50, ASAS 70, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej, SJC (68), TJC (70).</li> </ul>
van der Heijde 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12 tygodniu badania.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 40, ASAS 5/6, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, nocny ból, ból pleców, BASFI, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej.</li> </ul>



Badanie	Punkty końcowe
Barkham 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: poprawa niezdolności do wykonywania pracy.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ocena aktywności choroby w skali BASDAI, ocena funkcjonowania w skali BASFI, ocena jakości życia ASQol.</li> </ul>
SPINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: znormalizowane pole powierzchni pod krzywą dla odpowiedzi BASDAI pomiędzy tygodniem 0. a 12.</li> <li>• <u>Pozostałe punkty końcowe</u>: ocena funkcjonowania w skali BASFI, ruchomości w skali BASMI, zmiana poziomu CRP, ocena funkcji oddechowych.</li> </ul>
ASSERT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 24. tygodniu badania (ASAS20).</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS40, częściowa remisja ASAS, ocena aktywności choroby, jakość życia.</li> </ul>
Braun 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: BASDAI50 w 12. tygodniu badania.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: poprawa w ocenie VAS dla bólu kręgosłupa, BASFI, BASMI, zmiana stężenia CRP, jakość życia (SF-36).</li> </ul>
Marzo-Ortega 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana oceny w skali BASDAI w 4, 10 i 30 tygodniu.</li> <li>• <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 20, BASDAI50.</li> </ul>

## Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska	57 ośrodków, USA, Kanada, Europa, Azja	43 ośrodki, USA, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	11 ośrodków, Kanada
Liczebność populacji	325	356	315	82
Czas obserwacji, tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.
Populacja	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; co najmniej 2 z 3: BASDAI $\geq$ 4, ból pleców $\geq$ 4, poranna sztywność $\geq$ 1 godz.	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; brak skuteczności leczenia 1 $\geq$ NLPZ albo 1 $\geq$ LMPCh, min. 2 z 3: BASDAI $\geq$ 4, ból $\geq$ 40, poranna sztywność $\geq$ 1
Porównywane interwencje, n	Certolizumab 200 mg Q2W, n=111 Certolizumab 400 mg Q4W, n=107 Placebo, n=107	Golimumab 50 mg/co 4.tyg, n=138 Golimumab 100 mg/co 4.tyg, n=140 Placebo, n=78	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=208 Placebo, n=107	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=38 Placebo, n=44
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez UCB Pharma	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami)	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (20% pacjentów w grupie placebo, 35% i 60% - golimumab odpowiednio pacjenci z CRP $\geq$ 1,5 mg/dl i CRP<1,5 mg/dl)	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (28% w grupie placebo i 59% w grupie otrzymującej adalimumab)	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (różnica 31 punktów procentowych)

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

Badanie	Huang 2013	Hu 2012	ABILITY-1	Haibel 2008	Calin 2004
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	9 ośrodków, Chiny	1 ośrodek, Chiny	37 ośrodków, Europa, USA	2 ośrodki, Niemcy	14 ośrodków, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania
Liczebność populacji	344	46	192	46	84
Czas obserwacji, tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia $1 \geq$ NLPZ	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia $1 \geq$ NLPZ	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej	Chorzy ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; zapalenie kręgosłupa $\geq 30$ , wynik $\geq 30$ dla min. 2 z 3: ból pleców
Porównywane interwencje, n	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=229 Placebo, n=115	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=26 Placebo, n=20	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=91 Placebo, n=94	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=22 Placebo, n=24	Etanercept 25 mg/2 razy w tyg., n=45 Placebo, n=39
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez AbbVie	Nieopisany	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Research
Analiza ITT	Tak	Brak danych	Brak danych	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (30% w grupie placebo i 50% w grupie otrzymującej adalimumab)	H: brak danych	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (20% różnica między grupami)	H: brak danych	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (35% pacjentów w grupie placebo i 75% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)

Badanie	Davis 2003	Gorman 2002	Barkham 2008	SPINE	Heijde 2006
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	28 ośrodków, USA, Kanada, Holandia, Niemcy, Francja	Kalifornia	1 ośrodek, Niemcy	21 ośrodków, Francja, Niemcy, Holandia, Węgry	38 ośrodków, Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Hiszpania, Wielka Brytania
Liczebność populacji	277	40	40	82	356
Czas obserwacji, tyg.	24 tyg.	16 tyg.,	12 tygodni	12 tygodni	12 tyg.
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna $\geq 30$ mm, wynik $\geq 30$ dla min. 2 z 3: całkowita ocena aktywności choroby szacowana przez pacjenta, ból pleców, BASFI	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; ból pleców, poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min, aktywność choroby oceniona przez pacjenta i lekarza co najmniej jako średnia	Chory z ZZSK rozpoznany wg zmodyfikowanych kryteriów New York; spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: BASDAI $\geq 40$ , ocena bólu $\geq 40$ (VAS 0-100), poranna sztywność trwająca $\geq 45$ minut	Chory z rozpoznany ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów New York, aktywnością choroby ocenioną w skali BASDAI $\geq 40$ , nieskutecznie leczeni co najmniej 2 NLPZ, brak leczenia lekami z grupy antagonistów TNF	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna $\geq 30$ , wynik $\geq 30$ dla co najmniej 2 kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, średnia bólu nocnego i bólu ogólnie, BASFI
Porównywane interwencje, n	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=138 Placebo, n=139	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=20 Placebo, n=20	Etanercept 25 mg 2 x tydz (n=20) Placebo (n=20)	Etanercept 50 mg 1 x tydz (n=39) Placebo (n=43)	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=150 Etanercept 50 mg 1 x tydz., n=155 Placebo, n=51
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex Corporation i Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (40% pacjentów w grupie placebo i 65% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (27% pacjentów w grupie placebo i 71% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do zmiany na skali AS-WIS (4 pkt. w grupie pacjentów przyjmujących etanercept i 2 pkt. w grupie przyjmujących placebo)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu pierwszorzędnego punktu końcowego	H: non-inferiority Leczenie etanerceptem podawanym w dawce 50 mg raz na tydzień nie jest gorsze od leczenia etanerceptem podawanym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu

Badanie	ASSERT	Braun 2002	Marzo-Ortega 2005
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	33 ośrodki, USA, Kanada, Europa	Brak danych	1 ośrodek, Wielka Brytania
Liczebność populacji	279	70	42
Czas obserwacji, tyg.	24 tyg.	12 tyg.	30 tyg.
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI $\geq$ 4, ból $\geq$ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI $\geq$ 4, ból $\geq$ 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba
Porównywane interwencje, n	Inflixymab 5 mg/kg, n=201 Placebo, n=78	Inflixymab 5 mg/kg, n=35 Placebo, n=35	Inflixymab 5 mg/kg, n=28 Placebo, n=14
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Essex Pharma	Opisany, badanie sponsorowane przez Schering-Plough
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (25% pacjentów w grupie placebo, 60% pacjentów w grupie infliksymabu)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo (<20% w grupie placebo i 60% w grupie infliksymabu)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo (30% w grupie placebo i 80% w grupie infliksymabu)

## **Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health**

W rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnym na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) nie zidentyfikowano badań dla certolizumabu będących w toku lub badań zakończonych posiadających wyniki, spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

## Aneks 10. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności certolizumabu pegol (GRADE)

### Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs placebo w leczeniu ZZSK.

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			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	37/65 (56,9%)	21/57 (36,8%)	RR=1,55 (95%CI: 1,04; 2,31)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	44/65 (67,7%)	19/57 (33,3%)	RR=2,03 (95%CI: 1,36; 3,04)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	26/65 (40,0%)	11/57 (19,3%)	RR=2,07 (95%CI: 1,13; 3,81)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	31/65 (47,7%)	9/57 (15,8%)	RR=3,02 (95%CI: 1,57; 5,79)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
<b>Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,20 (95%CI: -1,90; -0,50)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.</b>											

1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,50 (95%CI: -2,37; -0,63)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-0,40	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,10 (95%CI: -2,19; -0,01)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	85/111 (76,6%)	67/107 (62,6%)	RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	4/111 (3,6%)	5/107 (4,7%)	RR=0,77 (95%CI: 0,21; 2,80)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
<b>Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	2/111 (1,8%)	0/107 (0,0%)	RR=4,82 (95%CI: 0,23; 99,28)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○

\*wyniki dotyczą populacji łącznej pacjentów z ZZSK i chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.



## Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs placebo w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK.

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 ASAS20 w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	27/46 (58,7%)	20/50 (40,0%)	RR=1,47 (95%CI: 0,97; 2,23)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	30/46 (65,2%)	12/50 (24,0%)	RR=2,72 (95%CI: 1,59; 4,65)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	22/46 (47,8%)	8/50 (16,0%)	RR=2,99 (95%CI: 1,48; 6,04)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	26/46 (56,5%)	7/50 (14,0%)	RR=4,04 (95%CI: 1,94; 8,40)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	46	50	MD=-1,20 (95%CI: -1,89; -0,51)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	46	50	MD=-1,80 (95%CI: -2,84; -0,76)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12 tyg.											

1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	46	50	MD=-0,60 (95%CI: -0,95; -0,25)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	46	50	MD=-1,90 (95%CI: -2,30; -0,80)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	85/111 (76,6%)	67/107 (62,6%)	RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
<b>Poważne zdarzenia niepożądane</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	4/111 (3,6%)	5/107 (4,7%)	RR=0,77 (95%CI: 0,21; 2,80)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
<b>Poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic*	istotny	nie zaobserwowano	brak	2/111 (1,8%)	0/107 (0,0%)	RR=4,82 (95%CI: 0,23; 99,28)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○

\*wyniki dotyczą populacji łącznej pacjentów z ZZSK i chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

**Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs adalimumab w leczeniu ZZSK.**

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 ASAS20 w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	330/540	90/323	RR=0,67 (95%CI: 0,43; 1,06)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	162/311	45/208	RR=0,76 (95%CI: 0,44; 1,32)	wysoka (6)	⊕○○○
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	211/502	36/279	RR=0,56 (95%CI: 0,27; 1,17)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	113/273	23/164	RR=1,00 (95%CI: 0,44; 2,31)	wysoka (6)	⊕○○○
Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	320	192	WMD=0,20 (95%CI: -0,54; 0,94)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	502	279	WMD=0,06 (95%CI: -0,89; 1,01)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											

5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	566	343	WMD=0,59 (95%CI: -0,91; 2,09)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
---------	-----------------------	------	--	-------------------	-------------------	------	-----	-----	----------------------------------	---------------	------

\*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla większości badań dla adalimumabu oszacowano niejasne ryzyko błędu.

## Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs adalimumab w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK.

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			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	89/159	55/168	RR=0,77 (95%CI: 0,43; 1,39)	krytyczna (8)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/159	25/168	RR=1,10 (95%CI: 0,46; 2,59)	krytyczna (7)	⊕○○○
<b>Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	137	144	WMD=-0,50 (95%CI: -1,30; 0,30)	krytyczna (7)	⊕○○○
<b>Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	159	168	WMD=-0,80 (95%CI: -1,98; 0,38)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.</b>											
5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	159	168	WMD=-0,99 (95%CI: -2,27; 0,29)	krytyczna (7)	⊕⊕○○

\*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla badań dla adalimumabu oszacowano niejasne ryzyko błędu.

**Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs golimumab w leczeniu ZZSK.**

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			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	119/203	38/135	RR=0,57 (95%CI: 0,31; 1,03)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	121/203	37/135	RR=0,84 (95%CI: 0,47; 1,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/203	23/135	RR=0,71 (95%CI: 0,31; 1,61)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	91/203	21/135	RR=1,07 (95%CI: 0,45; 2,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○

**Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs etanercept w leczeniu ZZSK.**

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 ASAS20 w 12 tyg.											
6 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	408/612	109/349	RR=0,73 (95%CI: 0,47; 1,14)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	122/203	50/196	RR=0,80 (95%CI: 0,47; 1,36)	wysoka (6)	⊕○○○○
Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	275/547	54/290	RR=0,82 (95%CI: 0,42; 1,61)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	93/203	28/196	RR=0,92 (95%CI: 0,41; 2,04)	wysoka (6)	⊕○○○○
Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	104	100	WMD=-0,18 (95%CI: -0,98; 0,62)	krytyczna (7)	⊕○○○○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	474	210	WMD=-0,30 (95%CI: -1,33; 1,13)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											

7 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	632	369	WMD=0,44 (95%CI: -0,71; 1,59)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
---------	-----------------------	------	--	-------------------	-------------------	------	-----	-----	----------------------------------	---------------	------

\*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla większości badań dla etanerceptu oszacowano niejasne ryzyko błędu.



**Ocena jakości dowodów: certolizumab pegol vs infliksymab w leczeniu ZZSK.**

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			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
6 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	237/383	70/237	RR=0,68 (95%CI: 0,42; 1,10)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	167/266	34/135	RR=0,64 (95%CI: 0,34; 1,18)	wysoka (6)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	153/321	26/188	RR=0,49 (95%CI: 0,22; 1,06)	krytyczna (7)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	124/266	18/135	RR=0,75 (95%CI: 0,30; 1,87)	wysoka (6)	⊕○○○
<b>Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.</b>											
5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	182	159	WMD=0,51 (95%CI: -0,66; 1,68)	krytyczna (7)	⊕○○○
<b>Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	138	129	WMD=0,62 (95%CI: -0,67; 1,91)	krytyczna (7)	⊕○○○

\*w ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla większości badań dla infliksymabu oszacowano niejasne ryzyko błędu.

## Aneks 11. 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			

	<b>Brak różnic</b>	<b>Istotne różnice</b>	<b>Bardzo istotne różnice</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Brak precyzji oszacowania wyników</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Istotny</b>	<b>Bardzo istotny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
<b>Błąd publikacji</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Prawdopodobny</b>	<b>Bardzo prawdopodobny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Dodatkowe czynniki</b>			
<b>Efekt kumulacji wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Duży</b>	<b>Bardzo duży</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
<b>Efekt zakłócenia wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Zmniejsza efekt, RR&gt;&gt;1 lub RR&lt;&lt;1</b>	<b>Zwiększa efekt, RR~1</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
<b>Efekt zależny od dawki</b>	<b>Brak</b>		<b>Występuje</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

## Aneks 12. Kryteria rozpoznania ASAS

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według ASAS<sup>2</sup>

**Chorzy z bólem krzyża trwającym >3 miesiące i w wieku < 45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości**

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym<sup>a</sup> i  
≥1 cecha spondyloartropatii<sup>b</sup>

lub

HLA-B27 i ≥2 inne cechy  
spondyloartropatii<sup>b</sup>

**a** - Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym:

- Aktywne (ostre) zapalenie w rezonansie magnetycznym silnie wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią
- Potwierdzone radiologicznie zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich

**b** - Cechy spondyloartropatii

- Zapalny ból kręgosłupa
- Zapalenie stawów
- Zapalenie przyczepów ścięgniastych (w obrębie pięty)
- Zapalenie błony naczyniowej oka
- Zapalenie palców (dactylitis)
- Łuszczyca obecnie lub w wywiadzie, rozpoznana przez lekarza
- Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Dobra odpowiedź na NLPZ
- Spondyloartropatia w wywiadzie rodzinnym
- HLA-B27 - wynik dodatni według standardowych technik laboratoryjnych
- Zwiększone stężenie CRP - powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn, przy bólu krzyża

## **Aneks 13. Projekt Programu Lekowego: Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK**

Do programu kwalifikuje się:

- pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich lub rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK);
- pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych przez co najmniej 4 tygodnie (niepodawanych w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowalająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniowych;
- pacjentów z utratą odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie inhibitorem TNF alfa oraz pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem TNF alfa, u których wystąpiły działania niepożądane na stosowany lek lub substancje pomocnicze.

Aktywną postać choroby stwierdzamy, gdy spełnione są poniższe kryteria:

- wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  lub ASDAS (AS Disease Activity Score)  $\geq 2,1$ ;
- ból kręgosłupa  $\geq 4$  oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS);
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. Ocena ta powinna być dokonana również przez drugiego lekarza (eksperta) doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych. W ocenie ekspert powinien uwzględnić obraz kliniczny choroby, czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, wynik badania wskaźników ostrej fazy, wyniki badań obrazowych: szybki postęp zmian radiograficznych lub obraz zapalenia w rezonansie magnetycznym, status aktywności zawodowej, występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej

amyloidozy, współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. Ocena przez lekarza eksperta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;

- w przypadku spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK powinno być ponadto stwierdzone zwiększone stężenie CRP i/lub spełnione kryteria rozpoznania zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI wg ASAS.

#### Kryteria rozpoznania zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w RM wg kryteriów ASAS:

Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacroiliitis w obrazie rezonansu magnetycznego:

1. Aby spełnić definicję „sacroiliitis w obrazie RM wg ASAS”, konieczne jest uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych.
2. Konieczny jest jednoznaczny obrzęk szpiku kostnego (w STIR, ang. short TI inversion recovery) lub osteitis (w T1 post Gd) silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym).
3. Obecność wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgniastych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/osteitis jest niewystarczające do spełnienia kryterium „sacroiliitis w obrazie RM”.
4. Zmiany strukturalne, takie jak złogi tłuszczu, stwardnienie (sclerosis), nadżerki lub ankyloza kostna, prawdopodobnie odzwierciedlają przebyte zapalenie. Zdaniem ekspertów, same zmiany strukturalne przy braku obrzęku szpiku/osteitis nie spełniają kryteriów „dodatniego wyniku RM wg ASAS”

Liczba wymaganych sygnałów: jeśli jest tylko jeden sygnał (zmiana) sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach. Jeśli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający.

Do programu włączani są również chorzy, którzy uprzednio byli wcześniej leczeni poza programem pod warunkiem że spełniali kryteria włączenia do programu przed rozpoczęciem leczenia oraz że odpowiedzieli zgodnie z kryteriami programu po pierwszych 12 tygodniach.

Przeciwwskazania bezwzględne do kwalifikacji do programu to:

- okres ciąży i laktacji;
- aktywne zakażenia;

- przebycie zakażenia oportunistycznego w ciągu ostatnich 2 miesięcy, aktywnej infekcji cytomegalowirusem, Pneumocystis carinii;
- infekcyjne zapalenia stawu w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- zakażenie endoprotezy w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeśli sztuczny staw nie został wymieniony;
- ciężka niewydolności krążenia (klasa III lub IV wg NYHA);
- zespół demielinizacyjny lub wystąpienie objawów przypominających ten zespół;
- przebycie w ciągu ostatnich 5 lat chorób nowotworowych (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego).

Względnymi przeciwwskazaniami do kwalifikacji do programu są:

- okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia: przewlekłe owrzodzenia podudzi; wcześniej przebyta gruźlica (w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę); cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stałe; nawracające zakażenia (co najmniej 4) w okresie ostatnich 12 miesięcy, w szczególności infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne; źle kontrolowana cukrzyca; przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną;
- zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego pęcherza moczowego, dysplazja szyjki macicy, mielodysplazja;
- duże miano przeciwciał przeciwwjadrowych, w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA.

U chorych leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie chorych z przebytym kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie tuberkulostatykami, należy rozważyć wykonanie kontrolnego badania klatki piersiowej do 5m-cy od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa.

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 5 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku.

Kryteria zakończenia udziału w programie to:

1. nie uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (+/- 14 dni) (zgodnie z definicją);
2. stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym dwóch kolejnych okresach 12-tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie;

3. uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3 która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
4. wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: reakcja alergiczna na lek; zakażenie o ciężkim przebiegu; nasilenie objawów niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby; pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; stwierdzenie choroby nowotworowej;
5. wystąpienie innych objawów wymienionych jako bezwzględne przeciwwskazania.

Kontynuacja leczenia w programie u pacjentów, którzy uzyskali małą aktywność choroby wymaga indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego. Takie postępowanie może być szczególnie brane pod uwagę u pacjentów, u których leczenie zostało już wstrzymane w przeszłości i doszło u nich do szybkiego nawrotu aktywnego zapalenia.

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI  $\geq 4$  albo ASDAS  $\geq 2,1$ ), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.

**Certolizumab pogol** (Cimzia) należy podawać w dawce 400 mg podskórnie w tygodniach 0, 2 i 4, a następnie 200 mg podskórnie co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii. Zmiana terapii na inną możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:

- wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;
- wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku – inhibitora TNF alfa;
- stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego;
- utraty skuteczności na pierwszy zastosowany inhibitor TNF.



## **Aneks 14. 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.<sup>xlvii</sup>

### **EPAR**

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie produktu Cimzia z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia.

Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami.

Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

### Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie.

W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultacje u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwigruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwigruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie

przebycia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utruty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

#### Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym produkt Cimzia. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

#### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo. W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

### Raki skóry

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merckela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

### Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z

antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

#### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

#### Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

#### Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). U

pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

### Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

### Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. antinuclear antibodies - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół

toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń.

### Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

### Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

### Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14- dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time - APTT)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia in vivo. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u osób w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem.

Jednoczesne stosowanie produktu Cimzia i metotreksatu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu. W analizie porównawczej badań, farmakokinetyka certolizumabu pegol była podobna do obserwowanej wcześniej u osób zdrowych.



### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki produktu Cimzia.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem szczurzego przeciwciała przeciw TNF $\alpha$  nie wykazały wpływu na płodność lub uszkodzenia płodu. Jednak dane te są niewystarczające do oceny toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi. Z uwagi na hamujący wpływ na TNF $\alpha$ , podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc). Ograniczone dane kliniczne wskazują na niski poziom certolizumabu pegol w osoczu niemowląt urodzonych przez leczone nim kobiety. Z tego względu te dzieci mogą być obarczone zwiększonym ryzykiem zakażeń. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które w okresie życia płodowego były narażone na kontakt z certolizumabem pegol przed upływem minimum 5 miesięcy od ostatniego podania produktu Cimzia matce podczas ciąży.

Brak wystarczających danych dotyczących wydzielania certolizumabu pegol do mleka kobiecego lub zwierzęcego. Biorąc pod uwagę, że immunoglobuliny są wydzielane do mleka kobiecego, nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem Cimzia należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Cimzia dla matki.

U gryzoni obserwowano wpływ na parametry oceny ruchliwości plemników oraz tendencję do zmniejszenia liczby plemników bez widocznego wpływu na płodność.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ produktu Cimzia na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnice podano jedną dawkę 400 mg produktu Cimzia lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu produktu Cimzia na parametry jakości nasienia względem placebo.

### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia).

## **Działania niepożądane**

### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (AS001) trwającym przez 30 miesięcy. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając

		zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięsaszowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merckela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała

	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)

Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących produkt Cimzia nie jest znana.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

### Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121

nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat. Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszczykowym zapaleniu stawów.

### Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. anti- double-stranded DNA – anti-dsDNA) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i w badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwihak, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

### Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i



przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

### 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.<sup>48</sup>

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.<sup>48</sup>

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.<sup>49</sup>

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 nieziarnicze. 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.<sup>50</sup>

## 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).<sup>51</sup>

### **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 15. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania

Tabela 105. 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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4363,63	4363,63	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Infliximabum	Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1663,58	1508,22	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne

Certolizumab pegol w terapii ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian na RTG

Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne



## Aneks 16. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo

Tabela 106. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	85 (76,6)	107	67 (62,6)	1,22 (1,02; 1,46)	7,16 (3,8; 53,4)
400 mg	107	80 (74,8)	107	67 (62,6)	1,19 (0,99; 1,43)	-
200+400 mg	218	165 (75,7)	107	67 (62,6)	1,21 (1,03; 1,43)	7,65 (4,2; 43,9)

Tabela 107. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	4 (3,6)	107	5 (4,7)	0,77 (0,21; 2,80)
400 mg	107	7 (6,5)	107	5 (4,7)	1,40 (0,46; 4,27)
200+400 mg	218	11 (5,0)	107	5 (4,7)	1,08 (0,38; 3,03)

\* należy podkreślić niską częstość zdarzeń

Tabela 108. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w ocenie badaczy) – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	4 (3,6)	107	7 (6,5)	0,55 (0,17; 1,83)
400 mg	107	3 (2,8)	107	7 (6,5)	0,43 (0,11; 1,61)
200+400 mg	218	7 (3,2)	107	7 (6,5)	0,49 (0,18; 1,36)

Tabela 109. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	2 (1,8)	107	2 (1,9)	0,96 (0,14; 6,72)
400 mg	107	4 (3,7)	107	2 (1,9)	2,00 (0,37; 10,69)
200+400 mg	218	6 (2,8)	107	2 (1,9)	1,47 (0,30; 7,17)

\* należy podkreślić niską częstość zdarzeń

Tabela 110. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab	Placebo	RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
-------	--------------	---------	-------------	---------------

	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	41 (36,9)	107	22 (20,6)	1,80 (1,15; 2,80)	6,11 (3,5; 21,9)
400 mg	107	36 (33,6)	107	22 (20,6)	1,64 (1,04; 2,59)	7,64 (4,0; 76,7)
200+400 mg	218	77 (35,3)	107	22 (20,6)	1,72 (1,14; 2,60)	6,77 (4,0; 20,8)

**Tabela 111. Infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).**

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	43 (38,7)	107	25 (23,4)	1,66 (1,09; 2,51)	6,50 (3,6; 30,5)
400 mg	107	41 (38,3)	107	25 (23,4)	1,64 (1,08; 2,49)	6,69 (3,7; 36,5)
200+400 mg	218	84 (38,5)	107	25 (23,4)	1,65 (1,13; 2,42)	6,59 (3,9; 20,5)

**Tabela 112. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).**

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	2 (1,8)	107	0 (0,0)	4,82 (0,23; 99,28)
400 mg	107	0 (0,0)	107	0 (0,0)	-
200+400 mg	218	2 (0,9)	107	0 (0,0)	2,47 (0,12; 50,92)

\* należy podkreślić niską częstość zdarzeń

**Tabela 113. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).**

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	6 (5,4)	107	3 (2,8)	1,93 (0,49; 7,51)
400 mg	107	4 (3,7)	107	3 (2,8)	1,33 (0,31; 5,82)
200+400 mg	218	10 (4,6)	107	3 (2,8)	1,64 (0,46; 5,82)

\* należy podkreślić niską częstość zdarzeń



## 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?	1.1.3 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory 1.1.6.3.2 Program lekowy	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – charakterystyka poszczególnych 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. Metodę 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 Badania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
			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 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 na diagramie QUORUM przedstawiono 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	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne
	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 14	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
<b>8</b>	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
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
<b>9</b>	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 ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.....	25
Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK.....	27
Tabela 3. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	38
Tabela 4. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.....	48
Tabela 5. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK.....	48
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla włączonych badań pierwotnych.....	64
Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD – ZZSK.....	67
Tabela 8. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych.....	69
Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.....	74
Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.....	74
Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	74
Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. i 24. tygodniu – ZZSK – golimumab 50 mg vs placebo.....	75
Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	75
Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	76
Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	77
Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	78
Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.....	78
Tabela 18. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – ZZSK – porównanie pośrednie.....	80
Tabela 19. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – ZZSK – porównanie pośrednie.....	80
Tabela 20. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – ZZSK – porównanie pośrednie.....	81
Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.....	82
Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.....	82
Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	82

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. i 24. tygodniu – ZZSK – golimumab 50 mg vs placebo.....	83
Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	84
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	85
Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.....	85
Tabela 30. Odpowiedź ASAS40 – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	87
Tabela 31. Odpowiedź ASAS40 – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	87
Tabela 32. Odpowiedź ASAS40 – ZZSK – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	88
Tabela 33. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.....	89
Tabela 34. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.....	89
Tabela 35. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	90
Tabela 36. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	90
Tabela 37. Zmiana wyniku w skali ASDAS – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.....	91
Tabela 38. Zmiana wyniku w skali ASDAS – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.....	91
Tabela 39. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo.....	92
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo.....	92
Tabela 41. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.....	93
Tabela 42. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	94
Tabela 43. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	94
Tabela 44. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 45. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	95
Tabela 46. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.....	95
Tabela 47. Zmiana wyniku w skali BASDAI – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	97
Tabela 48. Zmiana wyniku w skali BASDAI – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	97

---

Tabela 49. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	98
Tabela 50. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	98
Tabela 51. Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.....	99
Tabela 52. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo. ....	100
Tabela 53. Zmiana wyniku w skali BASMI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo. ....	100
Tabela 54. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo.....	101
Tabela 55. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.....	101
Tabela 56. Zmiana wyniku w skali BASMI – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	102
Tabela 57. Zmiana wyniku w skali BASMI – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	102
Tabela 58. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	103
Tabela 59. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – ZZSK – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	103
Tabela 60. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. tygodniu – ZZSK – golimumab vs placebo.....	104
Tabela 61. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	104
Tabela 62. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo.....	105
Tabela 63. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo. ....	106
Tabela 64. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo.....	107
Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASFI – ZZSK – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	108
Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASFI – ZZSK – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	108
Tabela 67. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	110
Tabela 68. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	110
Tabela 69. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo. ....	111
Tabela 70. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	111
Tabela 71. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie.....	112
Tabela 72. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie.....	112
Tabela 73. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs adalimumab – nr-axSpA – porównanie pośrednie. ....	112
Tabela 74. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	113
Tabela 75. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	113

---

Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo. ....	114
Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	114
Tabela 78. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	115
Tabela 79. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	115
Tabela 80. Odpowiedź ASAS40 – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	115
Tabela 81. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	116
Tabela 82. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	116
Tabela 83. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	116
Tabela 84. Zmiana wyniku w skali ASDAS – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	117
Tabela 85. Zmiana wyniku w skali ASDAS – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	117
Tabela 86. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	118
Tabela 87. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	118
Tabela 88. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	118
Tabela 89. Zmiana wyniku w skali BASDAI – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	120
Tabela 90. Zmiana wyniku w skali BASDAI – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	120
Tabela 91. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	120
Tabela 92. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	121
Tabela 93. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	121
Tabela 94. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 200 mg vs placebo. ....	122
Tabela 95. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nr-axSpA – certolizumab 400 mg vs placebo. ....	122
Tabela 96. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo. ....	123
Tabela 97. Zmiana wyniku w skali BASFI – nr-axSpA – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	124
Tabela 98. Zmiana wyniku w skali BASFI – nr-axSpA – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab – porównanie pośrednie. ....	124

---

Tabela 99. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.....	152
Tabela 100. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.....	152
Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.....	153
Tabela 102. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 29.10.2013.....	160
Tabela 103. Strategia przeszukiwania Cochrane Library. 29.10.2013.....	161
Tabela 104. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier). 29.10.2013.....	162
Tabela 105. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.....	228
Tabela 106. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 107. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 108. Ciężkie zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 109. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – certolizumab vs placebo.....	231
Tabela 111. Infekcje – certolizumab vs placebo.....	232
Tabela 112. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo.....	232
Tabela 113. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo.....	232



## Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania. ....	58
Rysunek 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	76
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	76
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza. ....	77
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	78
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	84
Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo – metaanaliza. ....	85
Rysunek 8. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	94
Rysunek 9. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – ZZSK – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	96
Rysunek 10. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	100
Rysunek 11. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – ZZSK – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	105
Rysunek 12. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – ZZSK – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	106
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	111
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	114
Rysunek 15. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	119
Rysunek 16. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – nr-axSpA – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	123

---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgöcem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- <sup>2</sup> Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Özgöcem S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- <sup>3</sup> Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- <sup>4</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- <sup>5</sup> Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000–1008.
- <sup>6</sup> Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- <sup>7</sup> Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23 (2):61-6.
- <sup>8</sup> Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17 (4):400-5.
- <sup>9</sup> Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38 (11):1547-54.
- <sup>10</sup> Narodowy Plan Zdrowotny dla Chorób Reumatycznych na lata 2004-2013, dostępny: <http://www.mz.gov.pl/>
- <sup>11</sup> Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum*. 1979 Apr;22 (4):365-70.
- <sup>12</sup> Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. (2004 EULAR conference abstract).
- <sup>13</sup> Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. (2002 EULAR conference abstract)
- <sup>14</sup> Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41 (1):58-67.

- <sup>15</sup> Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol.* 1997 Mar;24 (3):496-9.
- <sup>16</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2007 Aug;11 (28):1-158, iii-iv.
- <sup>17</sup> NFZ; Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r.
- <sup>18</sup> <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>
- <sup>19</sup> Reveille JD and Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-436.
- <sup>20</sup> Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in united states rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Aug;65(8):1299-306.
- <sup>21</sup> Advisory Committee Briefing Document. HUMIRA® (adalimumab) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- <sup>22</sup> Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1998-2001.
- <sup>23</sup> Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.
- <sup>24</sup> Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983 Feb;26 (2):186-90.
- <sup>25</sup> [http://www.cks.library.nhs.uk/ankylosing\\_spondylitis/in\\_depth/background\\_information](http://www.cks.library.nhs.uk/ankylosing_spondylitis/in_depth/background_information)
- <sup>26</sup> Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20 (6 Suppl 28):S16-22.
- <sup>27</sup> van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii24-32.
- <sup>28</sup> Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:333-8.
- <sup>29</sup> Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- <sup>30</sup> Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2009. Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aneks nr 27 do Zarządzenia 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku.

- <sup>31</sup> Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65 (3):316-20.
- <sup>32</sup> Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800.
- <sup>33</sup> Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004524.
- <sup>34</sup> Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs*. 2005;65 (15):2111-27.
- <sup>35</sup> Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med*. 2005 Jun;118 (6):592-603.
- <sup>36</sup> Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197
- <sup>37</sup> J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, R D Inman, M Jongkees, M A Khan, U Kiltz, Tk Kvien, M Leirisalo-Repo, W P Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanisławska-Biernat, D Wendling, S Ozgocmen, C van Drogen, Bj van Royen, D van der Heijde. Recommendations: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904 doi:10.1136/ard.2011.151027.
- <sup>38</sup> ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis. <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf>
- <sup>39</sup> British Society of Rheumatology. BSR Guideline for Prescribing TNF $\alpha$  Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. Lipiec 2005
- <sup>40</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza weryfikacyjna. 19 lipca 2013.
- <sup>41</sup> Scallan 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.
- <sup>42</sup> Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:271-3.
- <sup>43</sup> <http://www.emea.europa.eu/>
- <sup>44</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- <sup>45</sup> 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\\_poz42.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/12995/zaldoobw_20140224_poz42.pdf)

<sup>46</sup> Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.

xlvii

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human\\_med\\_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>48</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>

<sup>49</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>

<sup>50</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194120.htm>

<sup>51</sup> [http://www.lareb.nl/Signalen/KWB\\_2012\\_1\\_adalim](http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_1_adalim)