

## PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

### TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O POCZĄTKU WIELOSTAWOWYM LUB UOGÓLNIONYM

Wersja 1.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

[Redacted content]

**SPIS TREŚCI**

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>17</b>
1.1. Cel.....	17
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	17
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>19</b>
2.1. Definicja .....	19
2.2. Klasyfikacja .....	19
2.3. Epidemiologia.....	20
2.3.1. Epidemiologia MIZS w Polsce.....	20
2.3.2. Epidemiologia MIZS na świecie .....	21
2.4. Etiologia i patogenez.....	23
2.4.1. Etiologia i czynniki ryzyka .....	23
2.4.2. Patogeneza.....	23
2.1. Objawy i obraz kliniczny.....	24
2.1.1. Postacie choroby – podtypy kliniczne .....	26
2.2. Diagnostyka .....	28
2.3. Leczenie .....	29
2.3.1. Farmakoterapia.....	30
2.3.2. Leczenie usprawniające.....	31
2.3.3. Leczenie dostawowe i operacyjne .....	32
2.4. Ocena skuteczności leczenia.....	32
2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne .....	33
<b>3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>35</b>
3.1. Postępowanie terapeutyczne.....	35
3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej.....	35
3.1.2. Wytyczne krajowe .....	36
3.1.3. Wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych .....	37
3.1.4. Podsumowanie .....	45
3.2. Rekomendacje finansowe dla tocilizumabu .....	46
3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych .....	47
3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce – terapia DMARD .....	47
3.3.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce – terapia biologiczna .....	48
3.3.3. Proponowane założenia refundacyjne dla tocilizumabu w MIZS.....	49
3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	51

3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego .....	54
3.5.1. Populacja docelowa .....	54
3.5.2. Interwencja.....	54
3.5.3. Komparatory .....	54
3.5.4. Punkty końcowe .....	54
<b>5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	
<b>61</b>	
5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej .....	61
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	61
5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy.....	61
5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	63
5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	63
5.3.1. Strategia wyszukiwania.....	63
5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	64
5.3.3. Selekcja badań klinicznych .....	65
5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	65
5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	66
5.5. Analiza statystyczna wyników .....	66
5.5.1. Porównanie bezpośrednie.....	66
5.5.2. Porównanie pośrednie .....	66
5.6. Ocena siły dowodów naukowych .....	68
<b>6. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	
<b>69</b>	
6.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej .....	69
6.2. Charakterystyka badań klinicznych.....	71
6.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla uMIZS.....	71
6.2.2. Charakterystyka badań klinicznych dla wMIZS .....	74
6.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych do celów porównania pośredniego .....	84
6.3.1. Metodyka .....	84
6.3.2. Populacja .....	86
6.3.3. Komparatory .....	87
6.3.4. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupach kontrolnych .....	88
6.3.5. Punkty końcowe .....	89

6.3.6. Podsumowanie .....	89
<b>7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TOCILIZUMABU W POPULACJI PACJENTÓW Z UMIZS .....</b>	<b>91</b>
7.1. Tocilizumab vs placebo.....	91
7.1.1. Badanie zaprojektowane w celu oceny inicjacji leczenia – faza randomizowana.....	91
7.1.2. Badanie zaprojektowane w celu oceny efektów odstawienia leku .....	95
7.1.3. Skuteczność TOC w fazie przedłużonej.....	98
7.1.4. Podsumowanie .....	101
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
<b>9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ .....</b>	<b>132</b>
<b>10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>138</b>
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
[REDACTED SECTION]	
<b>11. OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>142</b>
<b>12. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>146</b>
12.1. Tocilizumab w terapii uMIZS.....	146

12.2. Tocilizumab w terapii wMIZS .....	146
<b>13. DYSKUSJA .....</b>	<b>148</b>
<b>14. OGRANICZENIA.....</b>	<b>152</b>
<b>15. SPISY.....</b>	<b>153</b>
<b>16. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>156</b>
<b>17. ANEKS .....</b>	<b>163</b>
17.1. Wyniki wyszukiwania źródeł informacji medycznej.....	163
17.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych .....	169
17.2.1. Populacja z uogólnionym MIZS.....	169
17.2.2. Populacja z MIZS wielostawowym lub nielicznostawowym.....	172
17.3. Badania nieuwzględnione w analizie .....	178
17.3.1. Przyczyny wykluczenia badań z przeglądu .....	178
17.4. Badania w toku.....	180
17.4.1. Tocilizumab .....	180
17.4.2. Etanercept.....	183
17.4.3. Adalimumab .....	185
<b>18. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ .....</b>	<b>187</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ACR 30</b>	Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poprawa o $\geq 30\%$ w zakresie co najmniej trzech z sześciu ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników ( <i>American College of Rheumatology Pediatric 30</i> )
<b>■</b>	<b>■</b>
<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BIW</b>	Dwa razy w tygodniu ( <i>bi-weekly</i> )
<b>CHAQ</b>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka ( <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>CHAQ-DI</b>	Wskaźnik Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka ( <i>Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i> )
<b>CRP</b>	Białko C-reaktywne ( <i>C Reactive Protein</i> )
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A ( <i>Cyclosporin A</i> )
<b>DMARD</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby ( <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i> )
<b>ELAM-1</b>	Cząsteczka adhezji leukocytów do śródbłonna 1 ( <i>Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESR</b>	Wskaźnik Sedymentacji Erytrocytów (OB.) ( <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
<b>■</b>	<b>■</b>
<b>EULAR</b>	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi ( <i>European League Against Rheumatism</i> )

<b>GKS</b>	Glukokortykosteroidy ( <i>Glucocorticosteroids</i> )
<b>ICAM-1</b>	Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 ( <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ILAR</b>	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem ( <i>International League Against Rheumatism</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>intention-to-treat</i> )
<b>IVIG</b>	Immunoglobuliny w postaci dożylnych wlewów ( <i>Intravenous Immunoglobulins</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów ( <i>Diagnosis-Related Group</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>mIL-6R</b>	Błonowy Receptor Interleukiny 6 ( <i>Membrane-bound form of IL-6R</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>modified intention-to-treat</i> )
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ( <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne ( <i>Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego zdarzenia u jednego z nich w określonym czasie (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>nrMIZS</b>	Nielicznostawowe rozszerzające się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>OI</b>	Okres podawania interwencji ( <i>Intervention period</i> )



<b>PGA</b>	Ocena ogólnego stanu zdrowia wg lekarza ( <i>Physician Global Assessment</i> )
<b>PLC</b>	Placebo ( <i>Placebo</i> )
<b>POChP</b>	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RF</b>	Czynnik reumatoidalny ( <i>Rheumatoid Factor</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów ( <i>Rheumatoid arthritis</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Severe Adverse Events</i> )
<b>sIL-6R</b>	Rozpuszczalny Receptor Interleukiny 6 ( <i>Soluble IL-6 receptor</i> )
<b>TGA</b>	Australijska Agencja ds. Leków ( <i>Therapeutic Goods Authority</i> )
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Czynnik Martwicy Nowotworów ( <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> )
<b>TOC</b>	Tocilizumab
<b>uMIZS</b>	Uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ( <i>Systemic Juvenile idiopathic Arthritis</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VCAM-1</b>	Cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna 1 ( <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i> )

- WMD** Średnia ważona różnica  
(*Weighted Mean Difference*)
- wMIZS** Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów  
(*Polyarthritic Juvenile Idiopathic Arthritis*)
- ZAM** Zespół aktywacji makrofagów

## STRESZCZENIE

### Cele

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa tocilizumabu (TOC) [REDACTED]

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej poszukiwano badań umożliwiających porównanie efektywności klinicznej TOC z aktywnymi komparatorami dostępnymi dla pacjentów w warunkach polskich, tj. adalimumabem oraz etanerceptem. Z powodu braku dostępności badań bezpośrednich poszukiwano również prób klinicznych oceniających TOC oraz inne komparatory w porównaniu z placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. W ramach niniejszej analizy poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT). Kryteria włączenia do analizy spełniały badania z randomizacją (RCT) przeprowadzone na populacji pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z uMIZS po niepowodzeniu NLPZ oraz GKS, a także z wMIZS oraz nrMIZS, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu. Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych do analizy włączano również badania niespełniające kryteriów niepowodzenia wcześniejszej terapii.

### Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 1653 publikacje, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 54 pozycje. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 6 badań opisanych w 14 publikacjach, z których 2 zostały przeprowadzone na populacji osób z uMIZS, natomiast w pozostałych 4 rekrutowano głównie pacjentów z wMIZS.

### uMIZS

Oba odnalezione badania dla populacji uMIZS zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych i oceniały TOC w porównaniu z PLC. Populacja docelowa w obu badaniach obejmowała dzieci oraz młodzież z uMIZS zgodnie z definicją zaproponowaną przez Międzynarodową Ligę Towarzystw Reumatologicznych (ang. *International League of Associations for Rheumatology*), u których wcześniejsza terapia GKS lub GKS+NLPZ nie przyniosła oczekiwanych efektów. Jedna z prac stanowiła międzynarodową próbę kliniczną i została zaprojektowana w celu oceny efektywności inicjacji TOC. W badaniu tym pacjenci zostali

zrandomizowani do grup otrzymujących aktywne leczenie lub PLC na początku badania. Celem drugiej z prac, przeprowadzonej wyłącznie w ośrodkach japońskich, była ocena efektów klinicznych kontynuacji leczenia TOC rozpoczętego w fazie wprowadzającej w porównaniu z odstawieniem terapii biologicznej. Jakość metodyczna badań wynosiła odpowiednio 3 i 4 punkty w skali Jadad. Oba badania stanowiły randomizowane próby kliniczne przeprowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia, przy czym żadne z badań nie podało informacji o zastosowanej metodzie randomizacji i tylko jedna z prac zaprezentowała dane potwierdzające poprawność zaślepienia. Liczba pacjentów utraconych z badania była należycie raportowana w obu pracach. W obu badaniach przeprowadzono analizę statystyczną typu *superiority*, mającą na celu wykazanie przewagi TOC nad placebo bez względu na zastosowaną metodykę badania.

#### wMIZS oraz nrMIZS

Trzy spośród 4 odnalezionych badań dla populacji pacjentów z wMIZS oraz nrMIZS zostały zaprojektowane w celu oceny efektów klinicznych kontynuacji wcześniej rozpoczętego leczenia biologicznego w porównaniu z grupą kontrolną, w której zaprzestano podawania badanego leku i zastąpiono go PLC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Wyniki analizy klinicznej w populacji z uMIZS

##### TOC vs PLC

TOC jest terapią o udowodnionej skuteczności (w porównaniu z PLC) w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako indukcja odpowiedzi **ACR 30 z równoczesnym ustąpieniem gorączki** (RB = 3,51 [1,97; 6,24]), a także zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg ACR w zakresie od 30% do 90% oraz prowadzi do poprawy wszystkich parametrów składowych ACR. Wdrożenie TOC w porównaniu z PLC u większości pacjentów prowadzi do ustąpienia gorączki (RB = 4,10 [1,86; 9,03]) oraz wysypki (RB = 5,73 [1,49; 21,97]), a także do normalizacji parametrów laboratoryjnych u pacjentów z anemią (RB = 11,60 [3,02; 44,50]), trombocytozą (RB = 32,54 [4,70; 225,20]), leukocytozą (różnica = 67,2%

[41,7; 92,7]), podwyższonym stężeniem CRP (RB = **16,76 [4,37; 64,33]**) i ferrytyny (RB = 6,85 [1,87; 25,04]).

Z kolei kontynuacja leczenia TOC u pacjentów z uprzednio uzyskaną odpowiedzią na leczenie zwiększa prawdopodobieństwo **utrzymania odpowiedzi ACR 30 z dopuszczalnym stężeniem CRP** (RB = 4,60 [1,84; 11,51]) oraz pozwala na uzyskanie i utrzymanie wyższych poziomów złożonej odpowiedzi, obejmujących ACR 50 (RB = 4,60 [1,84; 11,51]) oraz ACR 70 (RB = 5,75 [1,94; 17,02]).

Wśród pacjentów rozpoczynających terapię TOC może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ogółem (RR = 1,81 [1,29; 2,55]) oraz infekcji ogółem (RR = 1,84 [1,08; 3,14]), przy czym analiza porównująca częstość wymienionych zdarzeń nie wykazała różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (RR = 3,50 [0,19; 66,04]), działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (RR = 1,50 [0,06; 35,96]), infekcji górnych dróg oddechowych (RR = 1,23 [0,41; 3,67]), biegunek (RR = 2,47 [0,30; 20,36]). W żadnym z ramion w fazie randomizowanej nie stwierdzono zgonu. Kontynuacja terapii TOC w porównaniu z wycofaniem leczenia nie prowadziła do wzrostu ryzyka żadnego z ocenianych działań niepożądanych, w tym zdarzeń prowadzących do wycofania z badania, infekcji górnych dróg oddechowych, wirusowego zakażenia przewodu pokarmowego. W żadnym z ramion nie stwierdzono przypadków zespołu aktywacji makrofagów oraz zgonów.

Wyniki uzyskane w fazach kontynuacji poszczególnych badań wskazują na wysoką długoterminową skuteczność terapii TOC w odniesieniu do odpowiedzi ACR 30 bez towarzyszącej gorączki (88%) oraz punktów końcowych obejmujących wyższe poziomy odpowiedzi ACR. Po roku od rozpoczęcia terapii 28% pacjentów jednego z badań uzyskało klinicznie nieaktywną postać choroby, a 52% mogło przerwać stosowanie glukokortykosteroidów.

#### Wyniki analizy klinicznej w populacji z wMIZS oraz nrMIZS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **Wnioski**

### *TOC w populacji uMIZS*

TOC stanowi jedyną dostępną w Polsce terapię biologiczną o udowodnionej skuteczności, posiadającą aktualne wskazania rejestracyjne u pacjentów z uMIZS. TOC pozwala na indukcję i utrzymanie poprawy klinicznie istotnych parametrów choroby, obejmujących zarówno nasilenie objawów stawowych, jak również objawów ogólnoustrojowych. TOC u większości pacjentów prowadzi do ustąpienia anemii, trombocytozy, leukocytozy, hiperferrytynemii oraz do normalizacji stężenia CRP.

Stosowanie TOC nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka ciężkich działań niepożądanych, przy czym terapia ta może zwiększać ryzyko działań niepożądanych ogółem, bez względu na nasilenie zdarzenia, a także infekcji ogółem.

W długookresowej perspektywie TOC prowadzi do uzyskania poprawy ACR 30 u niemal wszystkich pacjentów, a u większości z nich redukuje również gorączkę. Po roku 28% chorych uzyskuje klinicznie nieaktywną postać choroby, a 52% może całkowicie zaprzestać stosowania glukokortykosteroidów.

### *TOC w populacji wMIZS*

TOC w porównaniu z PLC skutecznie zapobiega nawrotom i zaostrzeniu choroby u osób z wcześniej uzyskaną odpowiedzią, a także pozwala na uzyskanie nawet 90-procentowej poprawy objawów MIZS u większego odsetka pacjentów (45% vs 24%). TOC wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa i nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z osobami otrzymującymi PLC. Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykonana na podstawie kontynuacji badania RCT wykazała, iż większość działań niepożądanych, do których dochodzi w trakcie przedłużonego podawania leku, ma charakter łagodny lub umiarkowany.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

[Redacted text block]

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Populacja 1 (uMIZS)	Populacja 2 (wMIZS)
<b>Populacja</b>	
[Redacted]	[Redacted]
<b>Oceniana interwencja</b>	
RoActemra® (tocilizumab) w skojarzeniu z MTX (populacja 1 oraz populacja 2) lub w monoterapii (populacja 1)	

Populacja 1 (uMIZS)	Populacja 2 (wMIZS)
<b>Komparatory</b>	
[REDACTED]	
<b>Punkty końcowe</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Analiza skuteczności<ul style="list-style-type: none"><li>○ Ocena aktywności choroby (wg ACR)</li><li>○ Ocena funkcjonalności i niepełnosprawności pacjenta</li><li>○ Ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30</li><li>○ Uzyskanie klinicznie nieaktywnej postaci choroby</li><li>○ Wyniki testów laboratoryjnych/radiologicznych</li></ul></li><li>• Analiza bezpieczeństwa<ul style="list-style-type: none"><li>○ Działania niepożądane ogółem</li><li>○ Ciężkie działania niepożądane</li><li>○ Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania</li><li>○ Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia</li></ul></li></ul>	

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca przewlekła artropatia zapalna o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. Stanowi heterogenną grupę przewlekłych zapaleń stawów manifestujących się przed 16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. [2, 3] MIZS zaliczane jest do chorób autoimmunologicznych wieku dziecięcego. [2]

Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League Against Rheumatism*) w roku 2001 ujednoliciła nomenklaturę i kryteria kwalifikacji dotyczące populacji pacjentów pediatrycznych cierpiących na przewlekłe zapalne choroby układu tkanki łącznej, wprowadzając termin „młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów”. [1] Zastąpiło ono dotychczasowe określenie „młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów”, ustalone uprzednio przez Europejską Ligę do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR) oraz „młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów” wprowadzone przez American College of Rheumatology (ACR). Nowe nazewnictwo podkreśla nieznaną przyczynę choroby oraz odrębność od reumatoidalnego zapalenia stawów występującego u osób dorosłych. [1]

### 2.2. Klasyfikacja

MIZS charakteryzuje się występowaniem różnych postaci klinicznych, przy czym w każdej z nich obserwuje się procesy zapalne stawów. [1]

Obecnie obowiązująca klasyfikacja ILAR obejmuje 7 podtypów choroby, charakteryzujących się odmiennym obrazem klinicznym, laboratoryjnym oraz rokowaniem. Podtypy wyodrębnia się na podstawie objawów klinicznych występujących zarówno we wczesnej fazie choroby, tj. w pierwszych 6 miesiącach od rozpoznania, jak również w jej dalszym przebiegu (Tabela 2). [1]

Tabela 2.  
Klasyfikacja MIZS według ILAR [1]

Kliniczny podtyp MIZS	Kryteria klasyfikacji
I Uogólnione (uMIZS)	Zapalenie $\geq 1$ stawu z gorączką (towarzystwającą zapaleniu stawu lub poprzedzającą jego wystąpienie) pojawiającą się codziennie przez co najmniej 3 doby oraz $\geq 1$ z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przemijająca wysypka rumieniowa,</li> <li>• uogólnione powiększenie obwodowych węzłów chłonnych,</li> <li>• powiększenie wątroby i/lub śledziony,</li> <li>• zapalenie błon surowiczych.</li> </ul>

Kliniczny podtyp MIZS		Kryteria klasyfikacji	
II	Nielicznostawowe (skąpostawowe)	przetrwale (npMIZS)	Stan zapalny w obrębie 1–4 stawów we wczesnej fazie choroby ( $\leq 6$ miesięcy) i w czasie całego jej przebiegu.
		rozszerzające się (nrMIZS)	Stan zapalny w obrębie 1–4 stawów we wczesnej fazie choroby ( $\leq 6$ miesięcy) i $> 4$ stawach w czasie całego dalszego przebiegu.
III	Wielostawowe seronegatywne (RF-)	Zapalenie $\geq 5$ stawów w pierwszych 6 miesiącach choroby; ujemny test na obecność czynnika reumatoidalnego (RF).	
IV	Wielostawowe seropoztywne (RF+)	Zapalenie $\geq 5$ stawów w pierwszych 6 miesiącach choroby; 2 pozytywne testy na obecność RF przeprowadzone w odstępach 3-miesięcznych w ciągu pierwszych 6 mies. trwania choroby.	
V	Łuszczykowe zapalenie stawów	Zapalenie stawów z towarzyszącą łuszczyką lub zapalenie stawów i dodatkowo $\geq 2$ z poniższych kryteriów: zapalenie paliczków, zagłębienia w paznokciach/onycholiza, łuszczyca u krewnego pierwszego stopnia.	
VI	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów lub zapalenie przyczepów ścięgien oraz $\geq 2$ z poniższych kryteriów: tkliwość stawów biodrowo-krzyżowych i/lub lędźwiowo-krzyżowy ból o etiologii zapalnej, obecność antygenu HLA-B27, początek zapalenia stawów u chłopców $> 6$ . r.ż., ostre (objawowe) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia: zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	
VII	Inne	Zapalenie stawów, które nie spełnia powyższych kryteriów lub spełnia kryteria dwóch lub więcej kategorii.	

## 2.3. Epidemiologia

MIZS jest uważane za najczęstszą zapalną chorobę tkanki łącznej występującą w wieku rozwojowym. Choroba może rozpocząć się u dzieci w każdym wieku.

Dane dotyczące zachorowalności wykazują regionalne zróżnicowanie. Według odnalezionych źródeł zachorowalność i chorobowość na MIZS waha się w szerokich granicach, co może być spowodowane wpływem czynników środowiskowych, czynników etnicznych i genetycznych danej populacji, a także odmienną metodologią badań epidemiologicznych. [3–5] Ogółem, roczną zachorowalność na MIZS szacuje się na 2,6–20 zachorowań na 100 tys. dzieci. [6] Badania wskazują, że choroba częściej rozwija się u dzieci rasy kaukaskiej w porównaniu z pozostałymi populacjami, częściej dotyczy też dziewczynek. [4–7]

### 2.3.1. Epidemiologia MIZS w Polsce

Nie zidentyfikowano aktualnych, ogólnokrajowych danych epidemiologicznych dla MIZS w populacji dzieci polskich. Zidentyfikowano natomiast dwa regionalne opracowania, w ramach których analizowano zapadalność na MIZS (Tabela 3) oraz dane z ogólnopolskiego elektronicznego rejestru pacjentów z MIZS leczonych przy użyciu terapii biologicznych po niepowodzeniu  $\geq 1$  DMARD.

W retrospektywnym badaniu, w którym analizowano dokumentację medyczną 928 dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach (1999–2003 r.) średnią roczną zapadalność na MIZS w populacji dzieci do 16 r.ż. oszacowano na 6,4/100 tys. dzieci. Wśród chorych większy był odsetek dziewcząt (68%). Najczęściej diagnozowano postać nielicznostawową MIZS (51% dzieci z rozpoznaniem MIZS), która manifestowała się głównie w grupie wiekowej od 2 do 14 r.ż. U prawie 33% chorych rozpoznano postać wielostawową, przy czym zachorowania dotyczyły głównie dzieci w wieku 10–18 lat, natomiast u 15% wszystkich pacjentów z MIZS rozpoznano postać uogólnioną, z przewagą zachorowań w najmłodszej grupie pacjentów, tj. 1–9 lat. [7] W analogicznie zaprojektowanym badaniu retrospektywnym dotyczącym województwa łódzkiego zebrano dane 727 pacjentów z MIZS leczonych w latach 2000–2001. Zachorowalność na MIZS w tym przypadku oceniono na 7/100 tys. dzieci na rok. (Tabela 3). [8] Szczegółowe dane epidemiologiczne dla poszczególnych podtypów MIZS nie zostały jednak zaprezentowane w powyższych opracowaniach.

W kwietniu 2010 roku do rejestru długoterminowej terapii biologicznej MIZS zgłoszonych było 218 pacjentów, z których 210 leczono ETA, natomiast pozostałe 8 osób otrzymywało ADA. Do najczęstszych podtypów należały: postać wielostawowa (48,2%) oraz nielicznostawowa (31,6%), w tym nrMIZS (17%). Pacjenci z MIZS o początku uogólnionym stanowili 14,2% populacji badanej. [9]

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych za pomocą terapii biologicznych w Polsce pochodzą z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych publikowanych na stronach internetowych NFZ. Aktualnie w Polsce terapię biologiczną stosuje się u 794 pacjentów z MIZS. [10]

**Tabela 3.**  
Zachorowalność i chorobowość na MIZS – dane polskie

Region	Metodyka badania	Zachorowalność (n/100 000 pacjentów/rok)	Chorobowość (n/100 000 pacjentów/rok)	Kliniczny podtyp MIZS (% pacjentów)	Ref.
Kielce	Retrospektywne	6,4	–	nMIZS (51%) wMIZS (33%) uMIZS (15%)	[7]
woj. łódzkie	Retrospektywne	7	–	–	[8]
Rejestr ogólnopolski	Retrospektywne/prospektywne	–	–	wMIZS (48,2%) nMIZS (31,6%) nrMIZS (17,0%) uMIZS (14,2%)	[9]

### 2.3.2. Epidemiologia MIZS na świecie

W Wielkiej Brytanii, według danych rejestrowych zebranych w latach 1989–1995, zachorowalność na różne formy MIZS wynosi 10 na 100 tys. dzieci poniżej 16. r.ż., przy czym najczęściej diagnozuje się nielicznostawową postać MIZS (Tabela 4). [11]

W Niemczech, na podstawie prospektywnego badania populacyjnego, którym objęto 2,6% populacji dzieci do 16 r.ż. w 1995 r., zachorowalność na MIZS oszacowano na poziomie 6,6/100 tys. dzieci/rok, z chorobowością wynoszącą 14,8/100 tys. dzieci (Tabela 4). [12]

Z kolei dane francuskie z 2001 roku wskazują na niemal dwukrotnie niższą zachorowalność na MIZS, którą oszacowano na poziomie 3,2/100 tys. dzieci poniżej 16. roku życia, przy wyższym współczynniku chorobowości wynoszącym 19,8/100 tys. dzieci poniżej 16. roku życia. Podobnie jak w badaniu brytyjskim wśród wszystkich pacjentów z MIZS dominowała postać nielicznostawowa (40% przypadków rozpoznanych MIZS), a następnie wielostawowa RF seronegatywna (22%). U 9% chorych rozpoznano natomiast postać uogólnioną (Tabela 4). [13]

Stosunkowo wysoką zapadalność, na tle innych krajów europejskich, odnotowuje się w krajach skandynawskich. W trwającym 1,5 roku prospektywnym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w krajach nordyckich wykazano, że średnia roczna zachorowalność na MIZS wynosi 15 przypadków na 100 000 dzieci, przy istotnym zróżnicowaniu pomiędzy krajami uwzględnionymi w badaniu (Tabela 4). [14]

Z kolei 33-letnie badanie przeprowadzone w Minnesocie (USA) wskazuje, że średnia roczna zachorowalność wynosi 11,7/100 tys. dzieci. Postać nielicznostawową stwierdzono u 72% dzieci z MIZS (z tego w 11% przypadków postać rozszerzającą), u 17% wielostawową, zaś uogólnioną u 11% pacjentów. Zaobserwowano sezonowość wystąpienia zachorowań (Tabela 4). [15]

W Australii, korzystając z zaawansowanego modelowania epidemiologicznego oszacowano, iż średnia roczna zachorowalność to 24 nowe przypadki na 100 tys. dzieci/rok w populacji do 14 r.ż., chorobowość wynosi natomiast 103 przypadki na 100 tys. dzieci/rok (Tabela 4). [5]

**Tabela 4.**  
Zachorowalność i chorobowość na MIZS – dane światowe

Region geograficzny/kraj	Metodyka badania	Zachorowalność (n/100 000 pacjentów/rok)	Chorobowość (n/100 000 pacjentów/rok)	Kliniczny podtyp MIZS (% pacjentów)	Ref.
<b>Europa</b>					
<b>Wielka Brytania</b>	Rejestr	10	–	Najczęściej: nMIZS	[11]
<b>Niemcy, południe</b>	Prospektywne populacyjne	6,6	14,8	–	[12]
<b>Francja</b>	Retrospektywne	3,2	19,8	nMIZS (40%) wMIZS (22%) uMIZS (9%)	[13]
<b>Kraje nordyckie</b>		15			
<b>Islandia</b>		7			
<b>Norwegia</b>	Prospektywne populacyjne	19–23	–	–	[14]
<b>Dania</b>		9–16			
<b>Szwecja</b>		15–21			

Region geograficzny/kraj	Metodyka badania	Zachorowalność (n/100 000 pacjentów/rok)	Chorobowość (n/100 000 pacjentów/rok)	Kliniczny podtyp MIZS (% pacjentów)	Ref.
<b>Ameryka Północna</b>					
USA, Minnesota	Prospektywne populacyjne	11,7	86	nMIZS (72%) wMIZS (17%) uMIZS (11%)	[15]
<b>Australia</b>					
Australia	Modelowanie epidemiologiczne	24	103	–	[5]

## 2.4. Etiologia i patogeneza

### 2.4.1. Etiologia i czynniki ryzyka

Dokładna etiologia MIZS nadal pozostaje nieznana. [1] Literatura przedmiotu wskazuje na możliwość zapoczątkowania MIZS przez czynniki etiologiczne, spośród których wymienia się: zakażenia (wirusowe, zakażenia bakteryjne), urazy fizyczne, a nawet stres i urazy psychiczne. [6, 16]

Oprócz czynników środowiskowych ważną rolę w rozwoju MIZS mogą odgrywać również czynniki genetyczne, a ryzyko choroby podlega dziedziczeniu. [17] Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wśród bliźniaczego rodzeństwa osób chorych była 15–30 razy większa w porównaniu z odpowiednią populacją ogólną. [18] Wśród potencjalnych czynników genetycznych leżących u podłoża MIZS wymienia się głównie udział genów układu zgodności tkankowej HLA (antygeny MHC klasy I i II), a także genów niezależnych od układu HLA kodujących cząsteczki adhezyjne, białka sygnałowe i cytokiny, odgrywające istotną rolę w łańcuchu reakcji zapalnych. [6, 16, 19, 20]

W badaniach, w tym obejmujących również pacjentów z Polski, wskazuje się na istnienie związku pomiędzy rodzajem antygeny HLA a podtypem klinicznym choroby. Obecność antygenów HLA-DR1 oraz DR4 powiązana jest szczególnie z ryzykiem rozwoju wMIZS z obecnym czynnikiem reumatoidalnym. [21] Obecność antygeny DR4 i/lub DR3 zwiększa natomiast ryzyko zachorowania na uMIZS. [22] Ponadto w badaniu Murray 1999 wykazano, iż istnieje związek pomiędzy obecnością określonych antygenów układu HLA a wiekiem dziecka, w którym wystąpił początek choroby. [21] Należy jednak pamiętać, iż nie potwierdzono by obecność antygeny HLA sprzężonego z określonym typem choroby determinowała rozwój MIZS *per se*. [21]

### 2.4.2. Patogeneza

Patomechanizm zmian zapalnych w chorobie nie został całkowicie poznany. Uważa się, że obecność specyficznych czynników środowiskowych (często sekwencji zdarzeń), przy spełnieniu uwarunkowań

genetycznych może doprowadzić do przełamania tolerancji immunologicznej i rozwoju choroby. [19, 23]

MIZS, jako choroba autoimmunologiczna, cechuje się obecnością przeciwciał i komórek autoreaktywnych. Przewlekły proces zapalny jest inicjowany i podtrzymywany przez reakcje immunologiczne. [2, 16] W trakcie trwania choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych, zarówno inicjujących, jak i podtrzymujących toczący się proces zapalny. Obserwuje się m.in.:

- aktywację limfocytów T pod wpływem nieznanego czynnika inicjującego,
- zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL1, IL6),
- zmniejszone uwalnianie cytokin o działaniu przeciwzapalnym (IL10),
- pobudzenie limfocytów B, co skutkuje produkcją przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). [6, 24]

Morfologicznie zmiany zapalne w MIZS toczą się pierwotnie w błonie maziowej stawów, gdzie w pierwszej fazie trwania choroby dochodzi do akumulacji zaktywowanych komórek odporności wrodzonej – limfocytów T, czego następstwem jest synteza różnorodnych cytokin prozapalnych w surowicy krwi, płynie i błonie maziowej stawu. Literatura przedmiotu wskazuje, iż istnieje powiązanie między profilem cytokin w surowicy i płynie stawowym a poszczególnymi podtypami MIZS, co może świadczyć o odrębności patomechanizmu poszczególnych jednostek. Kluczową rolę w patogenezie uMIZS odgrywa IL6. U chorych z uMIZS zaobserwowano znacznie zwiększone stężenie IL6 we krwi i w błonie maziowej stawów. [25] Stężenie IL6 zwiększa się przed szczytem gorączki i koreluje z aktywnością choroby oraz zwiększeniem stężenia białek ostrej fazy. [26] IL6 jest ponadto odpowiedzialna za trombocytozę i anemię, występujące u chorych na uMIZS. [27] W postaci uogólnionej w surowicy rozpoznaje się również podwyższenie stężeń IL1, IL18 i TNF $\alpha$ . U chorych z nielicznostawowym oraz wielostawowym MIZS stwierdza się przede wszystkim podwyższenie poziomu IL15 i TNF $\alpha$ . [6, 23, 24, 28]

U chorych z przetrwałą aktywną postacią uMIZS obserwuje się wysokie stężenie prozapalnych białek wiążących wapń, które uwalniane są z aktywnych granulocytów i monocytów. W tej postaci u pacjenta może dojść do rozwoju zespołu aktywacji makrofagów – potencjalnie śmiertelnej choroby, u której podłoża leżą zaburzenia funkcji komórek *natural killers*, w wyniku czego dochodzi do wtórnej aktywacji i proliferacji makrofagów, z nadmierną produkcją cytokin oraz naciekaniem narządów. [6, 29]

Uważa się również, że wzmożona aktywność IL6 w płynie stawowym, niezależnie od podtypu MIZS, koreluje ze stopniem uszkodzenia stawów i zaburzeniem wzrostu przez hamujący wpływ na insulinopodobny czynnik wzrostu. [6, 24]

## 2.1. Objawy i obraz kliniczny

Niezależnie od podtypu klinicznego, przebieg MIZS ma charakter przewlekły z nawracającymi okresami zaostrzeń i remisji. [19] Jak wspomniano wyżej, choroba cechuje się występowaniem



krańcowo różnych postaci klinicznych, przy czym w każdej z nich obserwuje się procesy zapalne stawów. [1]

Zapalenie stawu może objawiać się obrzękiem, ograniczoną ruchomością, bólem przy wykonywaniu ruchów biernych i czynnych lub tkliwością, a także ociepleniem jego okolic. Nie występuje jednak zaczerwienienie, obserwowane w przypadku gorączki reumatycznej czy zapalenia bakteryjnego. Najczęściej dochodzi do zajęcia dużych stawów obwodowych, głównie kolanowych, przy czym wczesnym objawem może być zajęcie szyjnego odcinka kręgosłupa. Zajęcie procesem zapalnym stawów biorących udział w ważnych funkcjach życiowych, tj. stawów biodrowych, skroniowo-żuchwowych, skokowych, nadgarstka, jest uznawane za tzw. złośliwą lokalizację. [6, 16, 24]

Bardzo charakterystycznym objawem MIZS jest sztywność poranna, niemożliwa jednak do uchwycenia u małych dzieci, która dotyczy rąk i karku. Procesom zapalnym w stawie często towarzyszy też zapalenie ścięgien i pochewek ścięgnistych oraz kaletek maziowych, a w trakcie rozwoju choroby może dojść do zaniku mięśni szkieletowych przylegających do stawu. [6]

Do najczęstszych pozastawowych objawów choroby należą natomiast zmiany w narządzie wzroku, które manifestują się najczęściej jako zapalenie błony naczyniowej i występują u 10–30% chorych. [6] Zapalenie błony naczyniowej może być zarówno jednym z pierwszych objawów MIZS, jak również rozwinąć się w trakcie trwania choroby. [24]

Należy dodać, iż MIZS pod względem medycznym może stać się przyczyną wielu powikłań, a także prowadzić do niepełnosprawności i rozwoju zaburzeń psychologicznych (depresja, lęk, izolacja społeczna), które nie zawsze ustępują w życiu dorosłym. [3, 30]

U chorych obserwuje się zmiany radiologiczne w układzie kostno-stawowym. Do ich oceny służą kryteria Steinbrockera. Podstawową zmianą jest przerost błony maziowej i nacieki zapalne. We wczesnym okresie (faza I) rozpoznaje się osteoporozę przystawową oraz obrzęk tkanek miękkich okołostawowych. Okres II charakteryzuje się zwężeniem szpar stawowych, powstawaniem nadżerek na powierzchniach stawowych i nacieków zapalnych w warstwie kostno-podchrzęstnej. W okresie III obserwuje się postępujące zmiany w obrębie chrząstki i kości – przykurcze, podwichnięcia, złamania nasady kości i kompresję kręgów kręgosłupa, natomiast dla fazy IV typowe są zrosty kostne. [6]

Charakterystyczne dla MIZS są też zaburzenia wzrastania, których częstość występowania rośnie u dzieci z wczesnym początkiem choroby oraz wraz z długością jej trwania. Zaburzenia te przyjmują dwie odmienne formy:

- miejscowe przyśpieszenie wzrostu kości długiej sąsiadującej ze zmienionym zapalnie stawem,
- zahamowanie wzrostu wszystkich kości długich, spowodowane przyśpieszonym dojrzewaniem części przynasadowych.

U chorych zaobserwować można także skrócenie paliczków dłoni, niedorozwój żuchwy czy krótkogłowie. [6, 30] Często, w wyniku asymetrycznego zapalenia stawów w części piersiowo-łędziwiowej kręgosłupa, u chorych dochodzi do rozwoju skoliozy. [24]

Długoterminowe obserwacje, prowadzone w latach 70.–90. ubiegłego wieku wśród chorych na MIZS, wykazały zwiększoną śmiertelność w porównaniu z populacją ogólną. W naturalnym przebiegu choroby przyczyną było najczęściej powikłanie MIZS amyloidozą oraz zakażenia i choroby układu krążenia. [31]

### **2.1.1. Postacie choroby – podtypy kliniczne**

Kliniczne podtypy MIZS różnią się występowaniem pozostałych objawów, ich nasileniem i czasem trwania, a także samym przebiegiem choroby i ryzykiem powikłań. [1] W niniejszym dokumencie przedstawiono szczegółowe dane na temat uogólnionego, nielicznostawowego i wielostawowego podtypu choroby, gdyż wchodzi one w skład populacji docelowej będącej przedmiotem wniosku refundacyjnego.

#### **2.1.1.1. Postać uogólniona MIZS**

Postać uMIZS, charakteryzująca się najcięższym przebiegiem i najpoważniejszymi następstwami. Diagnostowana jest u około 10% przypadków wszystkich zachorowań na MIZS. Nie obserwuje się tu szczytu zachorowalności w zależności od wieku pacjenta, a choroba występuje z porównywalną częstością u obu płci. [19]

Do objawów klinicznych, w których mogą dominować objawy narządowe lub stawowe, należy zaliczyć:

- zapalenie stawów, które objawiać się może jedynie bólem lub przelotnym obrzękiem (odczyn zapalny we wczesnym okresie trwania choroby zajmuje najczęściej jeden duży staw),
- towarzyszącą temu gorączkę, która utrzymuje się przez wiele tygodni i pojawia się w postaci skoków w różnych okresach doby,
- zwieżną, przemijającą wysypkę, która towarzyszy zwykle wzrostom temperatury,
- zajęcie narządu wzroku, w tym rozwój przewlekłej formy zapalenia błony naczyniowej oka,
- zajęcie narządów wewnętrznych, najczęściej zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego o bezobjawowym przebiegu,
- powiększenie śledziony i/lub wątroby,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych,
- wysokie laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego (CRP, OB, leukocytoza).

Powikłaniem tej postaci choroby, obok trwałych zmian w narządzie ruchu (u 30% chorych dochodzi do trwałego kalectwa), może być rozwój skrobiawicy, ciężkich nawracających infekcji, a także zespołu aktywacji makrofagów (ZAM). Zarówno ZAM, jak również skrobiawica, która prowadzi dalej do rozwoju ciężkich postaci hepato-, gastro- bądź nefropatii, zagrażają życiu. [2, 3, 16] Szacuje się, że u

co najmniej 10% chorych na uMIZS dochodzi do rozwoju ZAM, przy czym postaci o łagodnym przebiegu nie są często rozpoznawane. [24] Do czynników indukujących ZAM u dzieci z uMIZS należą wcześniej przebyte infekcje wirusowe oraz zmiany w schemacie terapeutycznym (dodanie albo zmiana leku: NLPZ, soli złota, sulfasalazyny, MTX). [24, 32, 33]

W badaniu Packham & Hall 2002, gdzie długoterminowej obserwacji poddano m.in. dorosłych pacjentów z uMIZS (średni czas trwania choroby: 29 lat), wykazano iż postać uogólniona choroby skorelowana jest z negatywnym wynikiem oceny funkcjonalności w skali HAQ, a także z częstszym niż w innych typach MIZS występowaniem niedorozwoju żuchwy i ograniczoną ruchomością w stawie skroniowo-żuchwowym. U większego odsetka pacjentów wymagane było także wstawienie protezy stawu. [30]

### 2.1.1.2. Postać nielicznostawowa MIZS (nMIZS)

Postać nMIZS to najczęściej rozpoznawalny podtyp MIZS, stanowiący 30–60% wszystkich przypadków choroby. Szczyt manifestacji obserwowany jest w przedziale wiekowym od 2 do 4 lat, z 3-krotnie większą zapadalnością wśród dziewczynek. [34]

Do objawów klinicznych należy zaliczyć:

- Najczęściej asymetryczne zmiany zapalne, dotyczące maksymalnie 4 stawów w początkowym okresie choroby (<6 miesięcy);
  - W zależności od rozwoju choroby w późniejszych okresach jej trwania wyróżnia się:
    - postać przetrwałą (npMIZS), w której chorobą objętych jest od 1 do 4 stawów w trakcie całego okresu jej trwania,
    - postać rozszerzająca się (nrMIZS), w której dochodzi do zajęcia  $\geq 5$  stawów po początkowym okresie choroby;
- Zapaleniem najczęściej objęte są stawy kolanowe, bardzo rzadko choroba zajmuje stawy biodrowe czy drobne stawy dłoni i stóp;
- Sporadycznie występują stany podgorączkowe;
- Niskie bądź nieznacznie podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego. [2, 3, 16, 24]

Przyjmuje się, że do 50% pacjentów z początkiem nielicznostawowym rozwinię postać rozszerzającą nMIZS (nrMIZS), w tym 30% w ciągu 2 lat od pierwszej manifestacji schorzenia. [24]

Najczęściej występującym powikłaniem tej postaci choroby są zmiany w narządzie wzroku – zapalenie błony naczyniowej oka (21% chorych) czy ostre zapalenie tęczówki. Do późnych powikłań zaliczyć można rozwój zaćmy oraz częściową lub całkowitą utratę wzroku. [2, 3, 16, 24]

### 2.1.1.3. Postać wielostawowa MIZS

Postać wMIZS diagnozowana jest u około 30% chorych na MIZS. U większości z nich nie stwierdza się obecności czynnika RF (85%).

Postać seronegatywna wMIZS rozpoznawana jest 3,2 razy częściej u dziewcząt, przy czym wyróżnia się dwa szczyty występowania: między 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż.. Wczesny początek charakteryzuje się asymetrycznym zapaleniem stawów, natomiast do objawów klinicznych późnego początku należy zaliczyć:

- symetryczne zapalenie dużych i małych stawów (rąk i nadgarstków, stawów barkowych, kolanowych, skokowych),
- podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego (CRP, OB),
- przejściowe stany podgorączkowe,
- sztywność poranną. [2, 3, 16, 24, 34]

Postać seropozytywna występuje tylko u 5–10% chorych na MIZS i swoim przebiegiem przypomina reumatoidalne zapalenie stawów u osób dorosłych. Najczęściej dotyczy dziewcząt powyżej 10. roku życia i cechuje się:

- symetrycznym zajęciem drobnych stawów dłoni i stóp,
- często agresywnym przebiegiem z szybko postępującymi zmianami destrukcyjnymi w stawach,
- występowaniem reumatoidalnych guzków podskórnych – niebolesnych zmian w miejscach szczególnie narażonych na mikrourazy m.in. wyprostna powierzchnia stawów łokciowych
- częstym zajęciem stawów kręgosłupa szyjnego. [2, 3, 16, 24]

Podobnie jak w przypadku postaci uMIZS, w badaniu Packham & Hall 2002, gdzie długoterminowej obserwacji poddano pacjentów z wMIZS (średni czas trwania choroby 20 lat) wykazano, iż postać ta również skorelowana jest z negatywnym wynikiem dotyczącym oceny funkcjonalności w skali HAQ w wieku dorosłym. [30]

## 2.2. Diagnostyka

Warunkiem rozpoznania MIZS jest wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów. Rozpoznanie ustala się po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze;
- reaktywne zapalenie stawów,
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów, tj. reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe;
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki);
- artropatie towarzyszące hemofilii lub anemii hemolitycznej;
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej;
- artropatie towarzyszące chorobom metabolicznym oraz niezapalnym chorobom tkanki łącznej;

- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym, niezaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska);
- fibromialgia i gościec psychogeny. [1]

Ponadto, postępowanie diagnostyczne, konieczne do ustalenia rozpoznania MIZS i kontrolowania zmian narządowych, polega na przeprowadzeniu szeregu badań pomocniczych, do których należą:

- oznaczenie nieswoistych wskaźników ostrego procesu zapalnego (OB, CRP),
- oznaczenie obecności czynnika reumatoidalnego (test Waalera-Rosego),
- oznaczenie obecności przeciwciał ANA, przeciwciał antytrypsinowych oraz immunoglobulin z klasy IgG, IgM i IgA,
- proteinuria dobową i proteinogram moczu (w przypadku nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu),
- klirens kreatyniny (w przypadku nieprawidłowości w badaniu ogólnym moczu),
- biopsja dziąsła, błony śluzowej odbytu lub tkanki podskórnej (przy podejrzeniu amyloidozy),
- ECHO serca (szczególnie u dzieci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym uMIZS),
- ocena densytometryczna gęstości mineralnej kości (przy długotrwałej terapii GKS). [2, 16]

W celach diagnostycznych u chorych wykonuje się także biopsję błony maziowej zajętego stawu oraz ocenę morfologiczną i serologiczną płynu stawowego. W przebiegu MIZS płyn maziowy jest jałowy, jednak wykazuje cechy płynu zapalnego: obniżoną lepkość i zwiększoną zawartość białka. Liczba komórek w 1mm<sup>3</sup> waha się od 5 000 do 20 000, przy czym dominują komórki wielojądrzaste. W ocenie serologicznej, w płynie stawowym stwierdza się obecność immunoglobulin, kompleksów immunologicznych oraz autoprzeciwciał. [2, 6]

W pierwszej fazie trwania choroby bardzo przydatne jest badanie ultrasonograficzne (USG) lub wykorzystanie rezonansu magnetycznego (MRI) w celu oceny zajęcia stawów. Badania te pokazują bowiem wczesne zmiany w obrębie błony maziowej i tkanek miękkich. W późniejszym okresie stosuje się badanie rentgenowskie (RTG), które obrazuje zmiany w tkance kostnej (osteoporoza, zwężenie szpar stawowych, nadżerki, zrosty). [2, 16]

W czasie diagnozowania, a także w ciągu trwania choroby wymagane jest również przeprowadzanie regularnych konsultacji okulistycznych. [2, 16]

### 2.3. Leczenie

Z powodu braku rozpoznanego czynnika etiologicznego leczenie MIZS nie jest leczeniem przyczynowym, a jego celem jest:

- zmniejszenie aktywności zapalnej,
- złagodzenie dolegliwości bólowych,
- zahamowanie lub zmniejszenie postępujących zmian w układzie ruchu i narządach wewnętrznych,

- zapobieganie niepełnosprawności,
- zapobieganie powikłaniom.

Terapia ma charakter wielokierunkowy i wymaga wieloletniej współpracy wielu specjalistów. Postępowanie terapeutyczne dostosowuje się indywidualnie, uwzględniając aktywność i postać choroby, rozległość i charakter zmian w narządzie ruchu i narządach wewnętrznych. Poza farmakoterapią obejmuje także kompleksową rehabilitację leczniczą, psychiatryczną i środowiskową, a w najcięższych przypadkach leczenie operacyjne. Leczenie MIZS powinno być prowadzone przed doświadczonych pediatrów reumatologów, we współpracy m.in. z rehabilitantem, okulistą i ortopedą, a często także z psychologiem. [2, 3]

### 2.3.1. Farmakoterapia

Przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania standardowo stosuje się u dzieci niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) m.in. ibuprofen, naproksen, diklofenak. Nie hamują one progresji zmian stawowych i nie ograniczają uszkodzenia tkanek, działają zaś przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. [2, 3]

Po rozpoznaniu podtypu MIZS oraz ustaleniu stopnia aktywności choroby, u chorych włącza się leki ingerujące w mechanizmy patogenetyczne schorzenia, tzw. leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), glukokortykosteroidy (GKS) oraz leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku uzależniony jest od stopnia nasilenia schorzenia oraz mechanizmu działania preparatu. [2, 3]

Leki określane wspólną nazwą **DMARD** to cząsteczki o zróżnicowanej budowie chemicznej i różnych mechanizmach działania. Do grupy tej należą leki o działaniu immunosupresyjnym i/lub cytotoksycznym, m.in. metotreksat (MTX), sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna A, leki przeciwmalaryczne.

Lekiem pierwszego rzutu w przypadku wMIZS i nMIZS jest najczęściej metotreksat (MTX), z jednoczesną suplementacją kwasu foliowego. Lek ten zmniejsza objawy kliniczne choroby i opóźnia postęp zmian radiologicznych. U chorych stosowany również bywa leflunomid lub sulfasalazyna. Przy niewielkiej aktywności choroby podawane mogą być leki przeciwmalaryczne. [2, 3]

Poprawa stanu klinicznego pacjenta po podaniu leków DMARD jest obserwowana w ciągu 1–2 mies. od rozpoczęcia leczenia. DMARD skutecznie kontrolują objawy MIZS, są w stanie spowolnić, a nawet zahamować progresję zmian stawowych i narządowych oraz wprowadzają pacjentów w remisję. [2, 3]

**Glukokortykosteroidy** są natomiast lekami o bardzo silnym i szybkim działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, nie modyfikują jednak przebiegu choroby. Stosuje się je najczęściej systemowo w małych dawkach podtrzymujących, jako element uzupełniający terapię DMARD. Przy zaostrzeniu stanu zapalnego w jednym ze stawów możliwe jest podanie dostawowe GKS. [2, 3]

W przypadku braku odpowiedzi na klasyczne leczenie pacjentom z grupy wMIZS oraz nMIZS podaje się **leki biologiczne**. Leki te mogą być podawane w skojarzeniu z klasycznymi MTX oraz NLPZ i GKS. Ograniczeniem ich stosowania jest czynna infekcja (wirusowa, bakteryjna, grzybicza). Przed włączeniem leczenia biologicznego konieczna jest kontrola odczynu tuberkulinowego. [2, 3] **Terapia biologiczna** obejmuje następujące leki:

- Leki skierowane przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów (inhibitory TNF- $\alpha$ ):
  - adalimumab
  - etanercept
  - infliksymab
- Leki skierowane przeciwko interleukinie 1:
  - anakinra
- Leki skierowane przeciwko interleukinie 6:
  - tocilizumab
- Leki hamujące aktywność limfocytów B
  - rituksymab
- Leki hamujące aktywność limfocytów T
  - abatacept

Spśród wymienionych interwencji infliksymab, anakinra oraz rytuksymab nie zostały dopuszczone do stosowania u pacjentów z MIZS.

W przypadku leczenia postaci uogólnionej MIZS przyjmuje się, iż ograniczone jest działanie klasycznych DMARD i pacjentów poddaje się zintensyfikowanej terapii glukokortykosteroidami (GKS). U dzieci z agresywnym przebiegiem choroby GKS podawane są dożylnie. W niektórych przypadkach stosuje się także wlewy immunoglobulin. [2, 3] Obecnie możliwe jest skuteczne zastosowanie leczenia biologicznego w tej grupie pacjentów za pomocą tocilizumabu. [35–37] W warunkach polskich stosowane są natomiast inhibitory TNF- $\alpha$  ze względu na ich dostępność w ramach programu lekowego, [38] pomimo braku wskazań rejestracyjnych oraz braku zaleceń w wytycznych praktyki klinicznej. [39, 40]

Szczegółowe informacje o schematach terapeutycznych w poszczególnych podtypach klinicznych MIZS zostały umieszczone w rozdziale poświęconym wytycznym praktyki klinicznej (Rozdz. 3.1).

### **2.3.2. Leczenie usprawniające**

U pacjenta pediatrycznego z rozpoznaniem MIZS powinna być prowadzona rehabilitacja narządu ruchu, która obejmuje m.in. kinezyterapię, fizykoterapię oraz terapię zajęciową. Rodzaj i zakres zabiegów powinien zależeć od aktywności i podtypu choroby, lokalizacji zmian czy możliwości współpracy chorego. Rehabilitacja może odbywać się zarówno w warunkach ambulatoryjnych, sanatoryjnych, jak i domowych. [2, 3]

### 2.3.3. Leczenie dostawowe i operacyjne

U chorych w wieku rozwojowym, u których w USG obserwuje się znaczny przerost błony maziowej stawu, lub przy nawracających wysiękach można zastosować zabiegi o charakterze profilaktycznym (synowektomia, tendotomia). Zabiegi korekcyjno-naprawcze wykonywane są po 16 r.ż. przy znacznie zaawansowanych zmianach destrukcyjnych i silnych dolegliwościach bólowych. [2, 3, 16]

## 2.4. Ocena skuteczności leczenia

Do oceny odpowiedzi na leczenie najczęściej stosuje się wskaźniki aktywności choroby, które pierwotnie zostały opracowane przez American College of Rheumatology w celu oceny skuteczności leczenia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W roku 1997 wskaźniki te zaadaptowano do oceny pacjentów pediatrycznych (ACR). [41]

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie 6 głównych parametrów:

- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkliwości),
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów,
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ),
- wyniku OB. [41]

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów. Odpowiedź ACR 30 oznacza poprawę o 30% w porównaniu ze stanem początkowym, w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy założeniu, że pogorszenie o  $\geq 30\%$  wystąpi w odniesieniu do nie więcej niż jednego z ocenianych parametrów. [41] W prowadzonych obecnie badaniach klinicznych mających na celu ocenę korzyści klinicznych z kontynuacji leczenia biologicznego w porównaniu z odstawieniem terapii (tzw. *withdrawal study*), zastosowanie znajduje także ocena zaostrzenia choroby, którego definicję również oparto na kryteriach ACR. Za zaostrzenie choroby ACR 30 przyjmuje się pogorszenie o  $\geq 30\%$  w porównaniu ze stanem początkowym co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy czym dopuszczalna jest poprawa maksymalnie 1 parametru o  $\geq 30\%$ . [42–44] W praktyce klinicznej zastosowanie znalazły również wskaźniki ACR 50/70/90, definiowane w sposób analogiczny do ACR 30, z zastrzeżeniem że wartości graniczne są wyższe i wynoszą odpowiednio 50%, 70% lub 90%, oraz że maksymalnie 1 parametr nie pogorszył się o  $\geq 30\%$ . [45]



Celem terapii MIZS, w tym leczenia biologicznego choroby jest uzyskanie i utrzymanie przez pacjenta postaci klinicznie nieaktywnej MIZS. Definicja tej odpowiedzi została zaproponowana przez ACR w roku 2011 i wymaga spełnienia wszystkich następujących kryteriów: [46]

- brak aktywnego zapalenia stawów,
- brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych przypisanego MIZS,
- brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka,
- OB lub CRP w granicach normy dla danego laboratorium, z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS,
- całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza – wynik najlepszy z możliwych na stosowanej skali,
- czas trwania sztywności porannej poniżej 15 min. [46]

## 2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie w większości przypadków jest dobre, choć zależy od postaci klinicznej choroby. Najkorzystniejszy przebieg ma z reguły postać nielicznostawowa MIZS. [47]

Wyniki długofalowego badania Flato 2003, którym objęto 268 pacjentów z MIZS (średni czas trwania choroby: 15 lat) wskazują, że do niekorzystnych czynników rokowniczych należy zaliczyć:

- wczesny wiek zachorowania,
- wysokie wskaźniki stanu zapalnego (OB, CRP),
- symetryczne zapalenie stawów,
- obecność czynnika RF w trakcie pierwszych 6 miesięcy trwania choroby,
- płeć żeńską,
- zajęcie stawu biodrowego. [47, 48]

Wystąpienie któregokolwiek z tych czynników zwiększa ryzyko przejścia choroby w długookresową postać przetrwałą, skutkującą licznymi zmianami degeneracyjnymi w układzie ruchu. Dodatkowo w roku 2011 eksperci z American College of Rheumatology za czynniki złej prognozy uznali:

- w postaci nielicznostawowej MIZS:
  - zajęcie stawu biodrowego lub stawów kręgosłupa szyjnego,
  - zapalenie stawu skokowego lub nadgarstkowego oraz znacznie lub długotrwałe zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego,
  - widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (nadżerki lub zwężenie szpary stawowej);
- w postaci wielostawowej MIZS:
  - zapalenie stawu biodrowego lub stawów kręgosłupa szyjnego,
  - obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał antycytrulinowych,

- widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (ubytki/nadżerki lub zwężenie szpary stawowej);
- w postaci uogólnionej MIZS:
  - utrzymywanie się przez 6 miesięcy nasilonych objawów ogólnoustrojowych, takich jak: gorączka, zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego lub konieczność ogólnoustrojowego podania GKS,
  - zapalenie stawu biodrowego,
  - widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (nadżerki lub zwężenie szpary stawowej). [35]

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Postępowanie terapeutyczne

##### 3.1.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu uMIZS, wMIZS oraz nrMIZS przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne dotyczące MIZS (Tabela 5).

Za najbardziej aktualne, a jednocześnie wiarygodne należy uznać wytyczne amerykańskie (ACR 2011), niemieckie (GKJR 2012) oraz portugalskie (SPR 2012), gdyż zostały one opracowane zgodnie z zasadami EBM. Zidentyfikowano również zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2012), stanowiące próbę zaadoptowania wytycznych ACR do warunków polskich. Pozostałe opracowania (RACGP oraz CAARA), wydane odpowiednio w 2009 i 2012 roku, opracowania posiadają niższą przydatność w analizowanym problemie zdrowotnym, dlatego nie zostały szerzej omówione. Pierwsze z nich to zalecenia dotyczące diagnozy oraz terapii objawów MIZS przez lekarzy pierwszego kontaktu, podczas gdy stosowanie terapii biologicznej, będące przedmiotem niniejszego opracowania, prowadzone jest przez wysoko wyspecjalizowane ośrodki. W drugiej z prac przedstawiono propozycję 4 różnych schematów terapeutycznych w leczeniu uMIZS wypracowane na drodze konsensusu eksperckiego, przy czym nie podano szczegółowych rekomendacji odnośnie ich stosowania i nie przedstawiono algorytmu postępowania z pacjentem (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w MIZS

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
<b>PTR</b> (Sekcja Pediatria Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego)	Diagnostyka i terapia chorób reumatologicznych wieku rozwojowego	2012	[16]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
<b>ACR</b> (American College of Rheumatology)	Postępowanie w wielostawowym i uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów	2011	[35]
<b>SPR</b> (Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego)	Postępowanie w wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów	2012	[36]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Niemiecka grupa ekspertów przy GKJR (German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology)	Postępowanie w wielostawowym i uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów	2012	[37]
CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance)	Postępowanie w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów	2012	[49]
RACGP (The Royal Australian College of General Practitioner)	Zalecenia dla lekarzy pierwszego kontaktu odnośnie postępowania w diagnozowaniu i terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	2009	[50]

### 3.1.2. Wytyczne krajowe

Leczenie MIZS jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w którym kluczową rolę odgrywa odpowiednia rehabilitacja (kinezyterapia, fizykoterapia) oraz leczenie farmakologiczne. Stały postęp choroby prowadzi do leczenia operacyjnego, gdzie wykonywane są profilaktyczne zabiegi chirurgiczne mające na celu zapobieganie uszkodzeniom chrząstki, ścięgien oraz zniekształceniom stawów. [16]

Strategie terapeutyczne wymienione przez polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego zostały opracowane w oparciu o zalecenia ACR, przy czym poddano je również adaptacji do warunków krajowych. W opublikowanym opracowaniu nie przedstawiono poziomu zaleceń oraz siły dowodów naukowych dla poszczególnych interwencji, a potencjalnie dostępne technologie zostały jedynie wymienione.

Postępowanie terapeutyczne różni się w zależności od podtypu klinicznego choroby. Poniżej przedstawiono zalecenia postępowania w uMIZS z dominującymi objawami narządowymi. Ponieważ zalecenia dotyczące uMIZS z dominującymi objawami stawowymi oraz nrMIZS są identyczne z postępowaniem u pacjentów z wMIZS, zaprezentowano je łącznie. [16]

#### wMIZS, nrMIZS, uMIZS z dominacją objawów stawowych

W pierwszej linii leczenia zaleca się MTX (15–20 mg/m<sup>2</sup> p.c./tydz.) w monoterapii bądź w skojarzeniu z NLPZ lub z iniekcjami dostawowymi GKS. Dodatkowo we wszystkich typach MIZS zaleca się też podawanie DMARD stosowanych w profilaktyce malarii, tj. chlorochiny i hydroksychlorochiny (6 mg/kg m.c. raz na dobę). W razie braku skuteczności terapii skojarzonej oraz w sytuacji zagrożenia życia należy rozważyć przeszczep komórek macierzystych szpiku.

W ciężkim lub nawrotowym przebiegu choroby w II linii leczenia zaleca się podanie antagonistów TNF- $\alpha$  (adalimumab lub etanercept). Dodatkowo w razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych leków z grupy DMARD, tj. sulfasalazynę (30 mg/kg m.c. w dwóch dawkach dobowych), cyklosporynę A (2,5-5 mg/kg m.c. w dwóch dawkach dobowych) lub azatioprynę. Wszystkie te leki mogą być podawane w monoterapii lub skojarzeniu z NLPZ lub prednizonem.

## **uMIZS z dominującymi objawami narządowymi**

Wybór strategii leczenia w uogólnionej postaci choroby głównie zależy od obecności lub braku objawów ogólnoustrojowych. W przypadku utrzymujących się objawów (postać z dominującymi objawami narządowymi) zalecanym leczeniem pierwszego rzutu jest terapia biologiczna, z wykorzystaniem antagonistów IL-1 (anakinra – lek nieobjęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i nieposiadający wskazań rejestracyjnych u pacjentów z uMIZS) lub antagonistów IL-6, (tocilizumab), ewentualnie stosowanie DMARDs (metotreksat, cyklosporyna A), prednizonu oraz immunoglobulin w postaci dożylnych wlewów (IVIG).

W drugiej linii leczenia, w razie nieustąpienia objawów ogólnoustrojowych oraz w nawrotowym przebiegu choroby, rekomenduje się podanie CsA (2,5-5 mg/kg m.c. w dwóch dawkach dobowych) lub talidomidu (nieдоступny w Polsce). Przy braku skuteczności terapii oraz w sytuacji zagrożenia życia zaleca się rozważyć przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych szpiku.

### **3.1.3. Wytyczne zagranicznych towarzystw naukowych**

#### **3.1.3.1. American College of Rheumatology (ACR 2011)**

Wytyczne ACR opublikowane w 2011 roku zostały stworzone w oparciu o systematyczny przegląd literatury naukowej i przedstawiają zalecenia dotyczące inicjacji oraz prowadzenia leczenia w zależności od typu MIZS.

Ze względu na brak dowodów naukowych podczas opracowywania wytycznych nie przedstawiono rekomendacji odnośnie dawkowania oraz dróg podania GKS. W zaleceniach nie uwzględniono tocilizumabu, ponieważ w trakcie przeszukania nie był on powszechnie dostępny na rynku, gdyż został dopuszczony do obrotu przez FDA na terenie USA 15 kwietnia 2011 roku. [51]

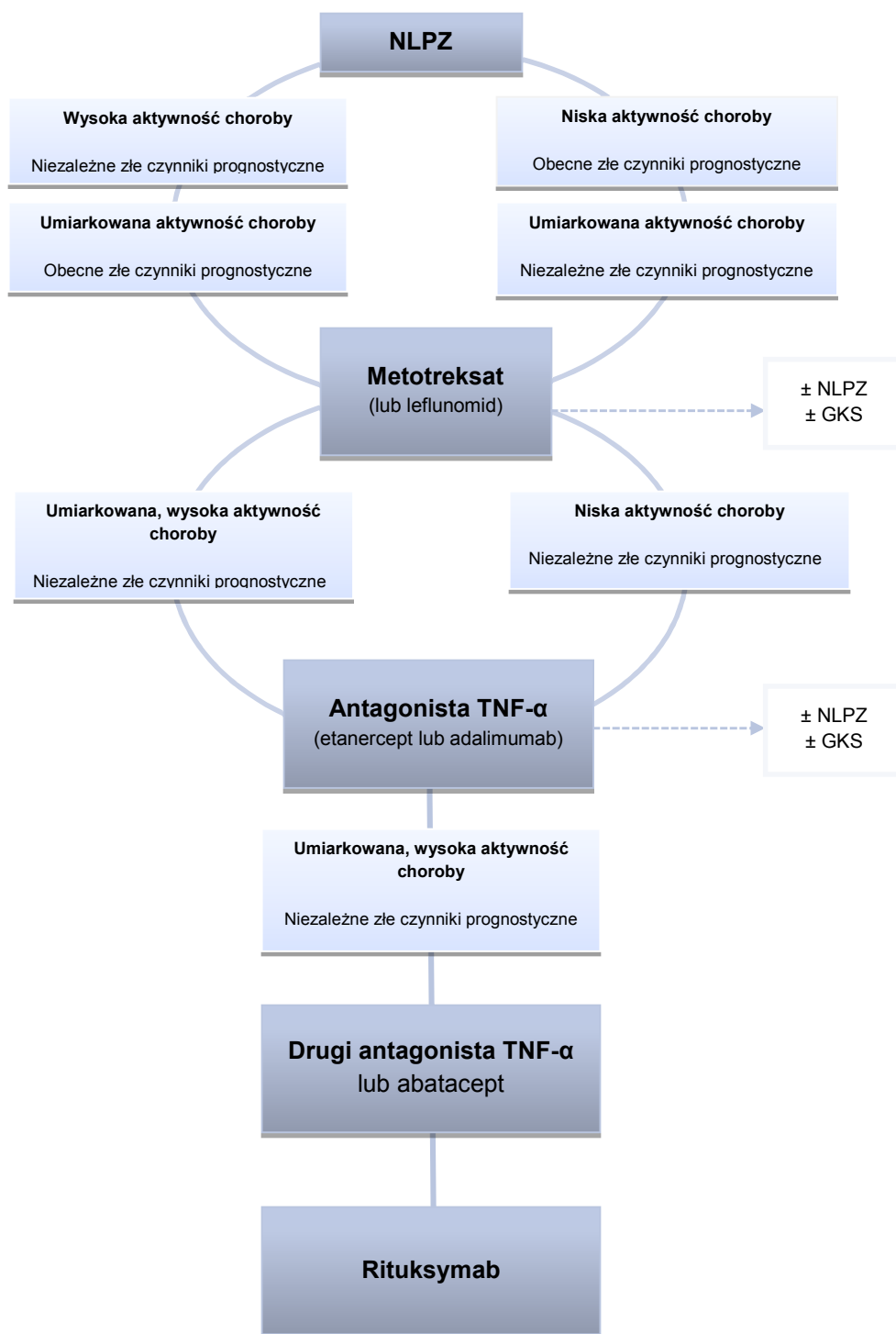
#### **Pacjenci z wMIZS**

U pacjentów z zajęciem  $\geq 5$  stawów, z małą aktywnością choroby lub brakiem obecności niekorzystnych czynników rokowniczych w pierwszym rzucie zaleca się podawanie NLPZ przez 1 miesiąc (mała aktywność choroby) lub przez 1 do 2 miesięcy (brak niekorzystnych czynników rokowniczych). Rozpoczęcie terapii MTX (lub leflunomidem) w I linii leczenia jest silnie rekomendowane u pacjentów z dużą aktywnością choroby i/lub obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych natychmiast po ustaleniu rozpoznania. Rozpoczęcie leczenia MTX (lub leflunomidem) zaleca się również po około 1 lub 2 miesiącach terapii NLPZ w przypadku pacjentów z małą aktywnością choroby lub brakiem niekorzystnych czynników prognostycznych (Rysunek 1).

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na 6-miesięczną (mała aktywność choroby) oraz 3-miesięczną (umiarkowana lub duża aktywność choroby) terapię MTX lub leflunomidem, podawanych w maksymalnych dopuszczalnych dawkach, należy rozważyć podanie antagonistów TNF- $\alpha$

(etanercept lub adalimumab). Zmianę jednego antagonisty TNF- $\alpha$  na inny preparat rekomenduje się u pacjentów, u których przez 4 miesiące przyjmowania danego leku utrzymywały się objawy o natężeniu dużym do umiarkowanego. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie antagonistami TNF- $\alpha$  należy rozpocząć leczenie abataceptem. U pacjentów z wciąż utrzymującymi się objawami o natężeniu dużym do umiarkowanego, którzy kolejno przyjmowali anty-TNF- $\alpha$  i abatacept, rekomenduje się podanie rytuksymabu. Rytuksymab może być bardziej odpowiedni dla pacjentów z pozytywnym czynnikiem reumatoidalnym (RF+) (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Schematyczna reprezentacja postępowania terapeutycznego u chorych z wMIZS wg ACR



### Pacjenci z uMIZS

Strategia terapeutyczna w uogólnionej postaci MIZS zależy jest od obecności lub braku objawów ogólnoustrojowych choroby.

Leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów **uMIZS z dominacją objawów stawowych** są NLPZ, zalecane u pacjentów z małą aktywnością choroby i bez obecności negatywnych czynników rokowniczych, przy czym w praktyce klinicznej większość pacjentów, bez względu na aktywność choroby, otrzymuje NLPZ w pierwszym rzucie. Włączenie MTX po miesięcznej terapii NLPZ jest rekomendowane u wszystkich pacjentów z aktywną chorobą i może być stosowane w skojarzeniu z dostawowymi iniekcjami GKS. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX (umiarkowana do dużej aktywność choroby) należy rozważyć wprowadzenie lub dodanie do obecnej terapii antagonisty IL-1 (anakinra) lub TNF- $\alpha$  (adalimumab lub etanercept). Wprowadzenie anakinry należy również rozważyć podczas utrzymywania się wysokiej aktywności choroby u pacjentów przyjmujących MTX i antagonistę TNF- $\alpha$  lub MTX i abatacept. Przy dalszym braku kontroli choroby po zastosowaniu anty-IL-1 oraz anty-TNF- $\alpha$  zaleca się abatacept (Rysunek 2A).

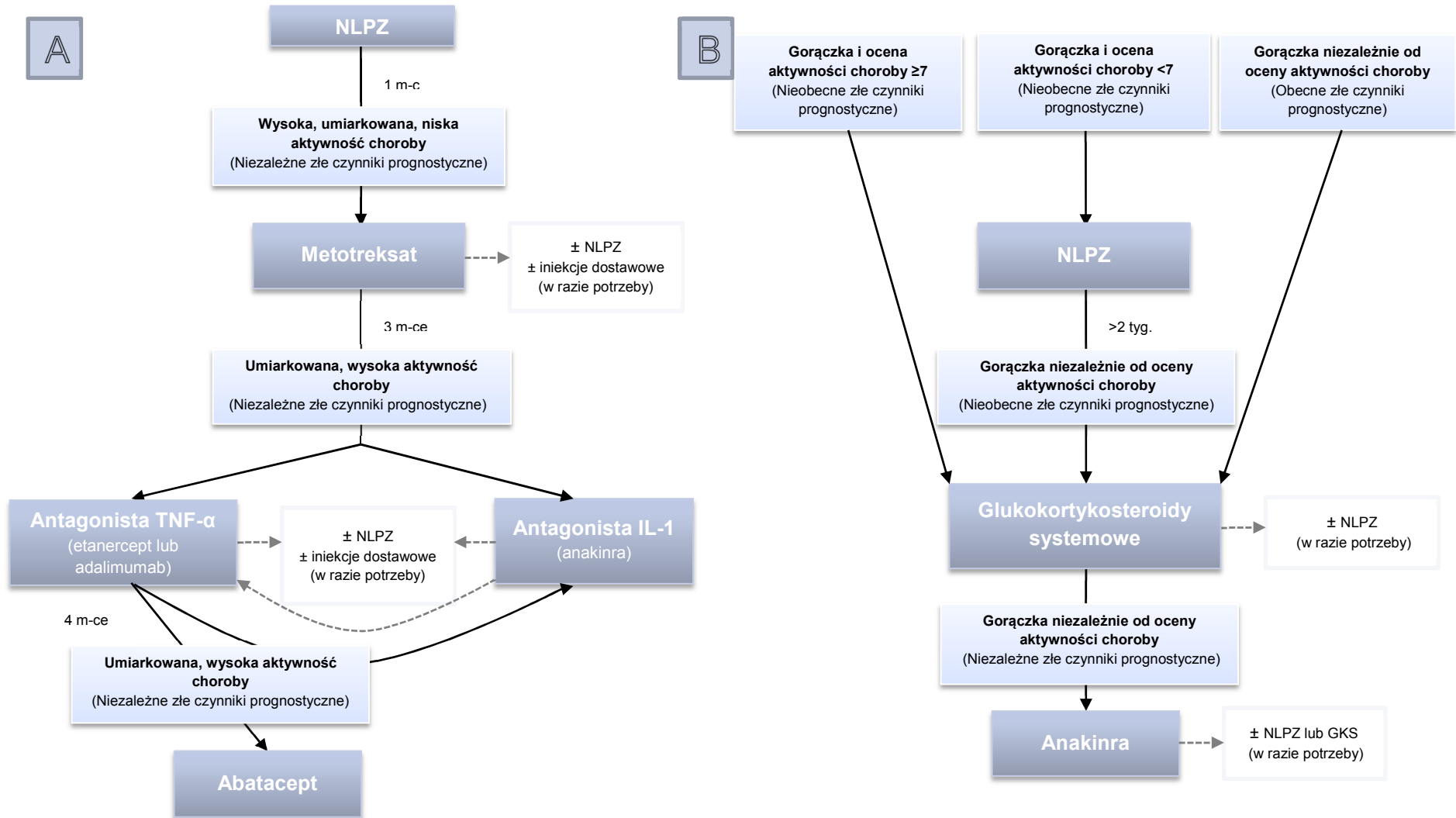
U pacjentów z **uMIZS z dominującymi objawami narządowymi** leczenie pierwszego wyboru stanowią GKS podawane systemowo. Wprowadzenie GKS jest rekomendowane u pacjentów z czynną gorączką i ogólną oceną aktywności choroby  $\geq 7$  (w skali od 1 do 10) oraz u wszystkich pacjentów z czynną gorączką, którzy przeszli  $>2$ -tygodniową terapię NLPZ. Brak natomiast wystarczających dowodów dla stosowania NLPZ jako terapii podstawowej u pacjentów z objawami ogólnoustrojowymi (gorączka). W przypadku dalszego utrzymywania się gorączki oraz obecności niekorzystnych czynników prognostycznych niezależnych od obecnej terapii zaleca się dodanie antagonisty IL-1 (anakinra) do terapii GKS. Ponadto anakinrę należy rozważyć u wszystkich pacjentów, u których w trakcie terapii GKS wystąpiła bądź utrzymywała się gorączka (Rysunek 2B).

ACR nie zaleca stosowania antagonistów TNF- $\alpha$  w uMIZS z dominującymi objawami narządowymi ze względu na ich stosunkowo niską skuteczność w tej populacji.

Ww. zalecenia nie dotyczą pacjentów z klinicznymi i laboratoryjnymi dowodami na obecność zespołu aktywacji makrofagów.



**Rysunek 2.**  
Schematyczna reprezentacja postępowania terapeutycznego u chorych z uMIZS z dominacją objawów stawowych (A) oraz dominacją objawów narządowych (B) wg ACR



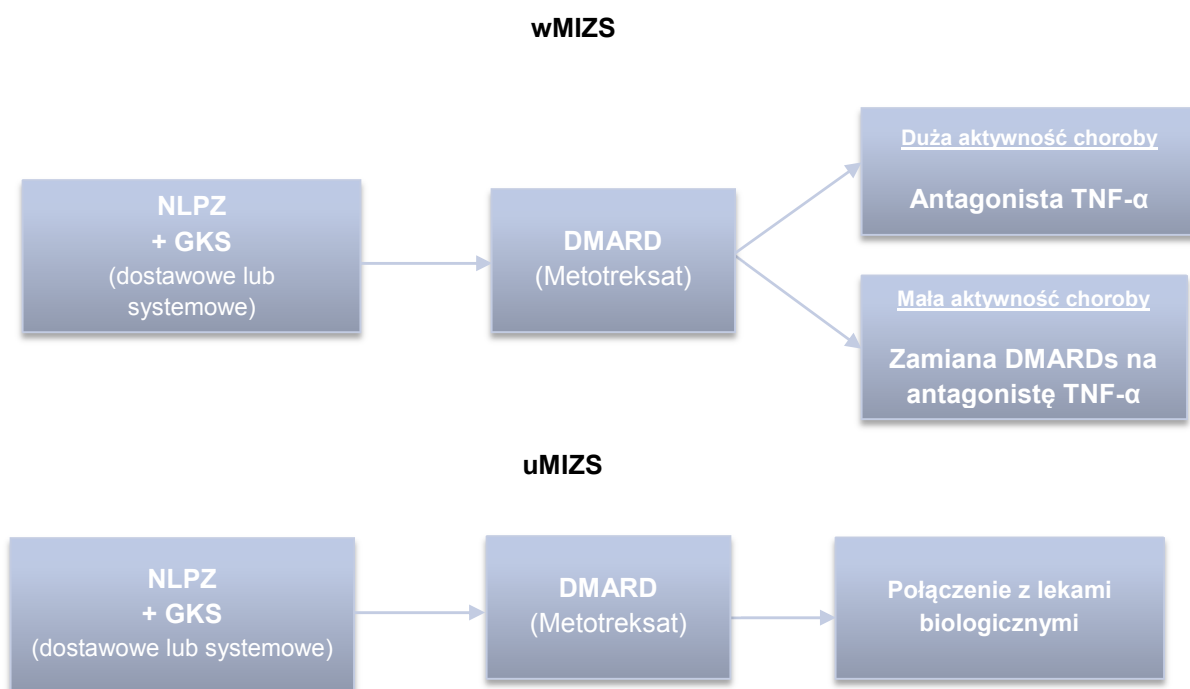
### 3.1.3.2. German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2012)

Wytyczne GKJR 2012 zostały poprzedzone przeszukaniem bazy Pubmed, po czym poszczególne rekomendacje zostały ustalone na drodze konsensusu eksperckiego. Wytyczne niemieckie zawierają rekomendacje dla poszczególnych terapii oraz proponują ogólną ścieżkę terapeutyczną u chorych z MIZS, przy czym nie przedstawiają w sposób szczegółowy algorytmów leczenia i intensyfikacji terapii. W wyniku konsensusu wypracowano zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego MIZS, które zostały przytoczone poniżej (Rysunek 3).

#### Terapia farmakologiczna

1. Rekomenduje się następujące NLPZ w leczeniu MIZS: diclofenac, naproxen, ibuprofen i indometacin (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji A). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań dla wymienionych preparatów można stosować celekoksyb (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji B-C).
2. Dostawowe iniekcje GKS są zalecane oraz mogą stanowić element terapii I linii (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).
3. Rekomenduje się systemowe podanie GKS w MIZS o wysokiej aktywności u dzieci i młodzieży z:
  - a. uMIZS,
  - b. objawami narządowymi MIZS,
  - c. seropozytywnym wMIZS,
  - d. jako terapia pomostowa do czasu osiągnięcia pełnego efektu klinicznego DMARDs (poziom dowodów III, stopień rekomendacji A).
4. MTX, leczenie biologiczne oraz immunosupresyjne stosuje się u dzieci i młodzieży z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ i dostawowych GKS.
5. Zastosowanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane w przypadku niedostatecznej skuteczności MTX lub etanerceptu lub gdy którykolwiek z nich nie może zostać użyty (poziom dowodów II, stopień rekomendacji B).
6. Leczenie antagonistami TNF- $\alpha$  (adalimumab lub etanercept) jest wskazane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów, stopień rekomendacji A).
7. Zastosowanie leczenia anakinrą lub tocilizumabem może być rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z nawracającą postacią uMIZS (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).
8. Pacjenci z wMIZS bez ogólnoustrojowych objawów z opornością na leczenie MTX i antagonistami TNF- $\alpha$  mogą odnieść korzyść z wdrożenia leczenia abataceptem (poziom dowodów III, stopień rekomendacji C).

**Rysunek 3.**  
**Schemat postępowania w leczeniu MIZS według wytycznych GKJR**



### 3.1.3.3. Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego (SPR)

Celem opracowania SPR 2012 była aktualizacja portugalskich wytycznych dotyczących terapii biologicznej w MIZS w oparciu o dowody naukowe uzyskane w ramach przeszukania bazy MEDLINE. Poszczególne rekomendacje zostały ustalone na drodze konsensusu eksperckiego, wypracowanego w oparciu o dostępne dowody naukowe, przy czym nie odniesiono się do stosowania TOC u pacjentów z wMIZS, gdyż w momencie opracowywania wytycznych lek ten nie był jeszcze zarejestrowany do stosowania w wMIZS. Rekomendacje te, wraz z zaproponowanym schematem leczenia, zostały przedstawione poniżej (Rysunek 4).

#### Kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej

1. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów z  $\geq 5$  zajętejmi stawami pomimo standardowej terapii. Decyzja o wcześniejszym rozpoczęciu terapii biologicznej lub o rozpoczęciu jej u pacjentów z gorączką i innymi objawami ogólnymi powinna być podjęta indywidualnie, przy uwzględnieniu czynników prognostycznych, stanu zdrowia i działań niepożądanych leków.
2. Terapia biologiczna może być rozpoczęta u pacjentów z:
  - a. aktywnym MIZS o przebiegu wielostawowym pomimo stosowania NLPZ, dostawowych iniekcji GKS i DMARD, w tym MTX przez  $\geq 3$  miesięcy w maksymalnej dawce,
  - b. przetrwałymi, ciężkimi objawami ogólnymi, bez względu na dotychczasowe leczenie,
  - c. zapaleniem błony naczyniowej pomimo stosowania GKS i leków immunosupresyjnych,

- d. koniecznością długoterminowego leczenia GKS lub ciężkimi działaniami niepożądanymi z powodu tej terapii.
3. Wybór terapii biologicznej musi uwzględniać podtyp MIZS, wiek dziecka, indywidualną ocenę ryzyka i wskazania rejestracyjne produktu.

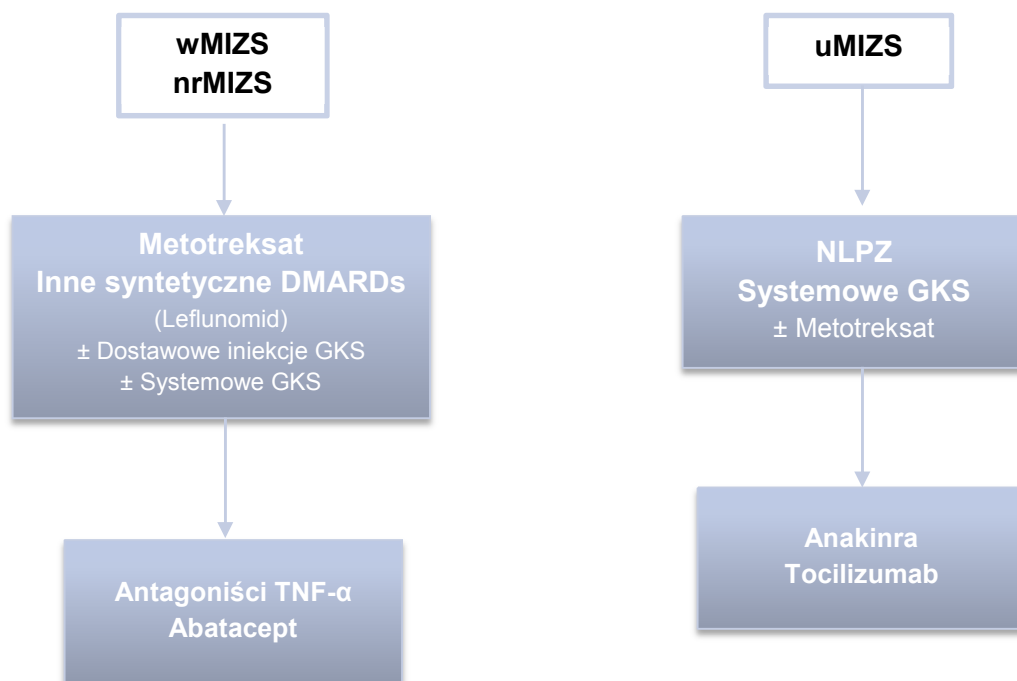
#### **Kryteria kontynuacji terapii biologicznej**

4. Terapia biologiczna powinna być kontynuowana u pacjentów z wMIZS, którzy uzyskali co najmniej ACR 30 po 3 miesiącach, lub u osób z uMIZS bez obecności objawów ogólnych.
5. W przypadku niezadawalającej odpowiedzi należy rozważyć zmianę terapii biologicznej lub rozpoczęcie terapii alternatywnej.
6. Próba redukcji dawki lub przerwania terapii biologicznej może zostać podjęta, jeżeli remisja choroby została osiągnięta i utrzymana przez ponad 24 miesiące.

#### **Rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa**

7. Wszyscy pacjenci muszą zostać przebadani pod kątem infekcji gruźliczych przed rozpoczęciem terapii biologicznych.
8. Narodowy program szczepień powinien zostać zaktualizowany przed wprowadzeniem terapii biologicznej.
9. Żywe, atenuowane szczepionki nie powinny być podawane podczas terapii biologicznej.
10. Terapia biologiczna powinna być wstrzymana przed planowymi operacjami i kontynuowana jedynie w przypadku braku infekcji i po zagojeniu rany pooperacyjnej.
11. Terapia biologiczna nie powinna zostać zainicjowana w przypadku aktywnych infekcji i powinna być przerwana w przypadku ciężkiej infekcji do czasu jej opanowania.
12. Należy rozważyć immunizację bierną w przypadku kontaktu z osobami zakażonymi.

**Rysunek 4.**  
**Schemat postępowania w leczeniu MIZS według wytycznych SPR**



### 3.1.4. Podsumowanie

Zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych, opracowanymi zgodnie z zasadami EBM, podstawę leczenia pierwszej linii stanowią następujące interwencje podawane w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- w przebiegu wielostawowym MIZS, w tym nrMIZS oraz pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:
  - MTX lub inne leki DMARD w przypadku nieskuteczności lub niemożności podania MTX,
  - NLPZ,
  - iniekcje dostawowe GKS,
  - systemowe GKS (głównie u pacjentów z uMIZS i RF+ wMIZS).
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
  - NLPZ,
  - systemowe GKS.

Dodatkowo należy również rozważyć leczenie biologiczne u pacjentów z uMIZS z objawami ogólnymi choroby i obecnością negatywnych czynników prognostycznych.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię pierwszoliniową lub nietolerancji leczenia wytyczne oparte o zasady EBM rekomendują włączenie terapii biologicznej, obejmującej:

- w przebiegu wielostawowym MIZS, w tym nrMIZS, oraz pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:

- antagonistów TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
  - anakinra,
  - tocilizumab.

Wytyczne ACR dopuszczają również stosowanie anakinry u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych.

W przypadku niepowodzenia leku inicjującego terapię biologiczną pacjenci z MIZS o przebiegu wielostawowym oraz osoby z uMIZS z dominacją objawów stawowych mogą otrzymać kolejną interwencję z grupy antagonistów TNF- $\alpha$  lub kontynuować leczenie z użyciem abataceptu.

### 3.2. Rekomendacje finansowe dla tocilizumabu

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji zajmujących się oceną technologii medycznych stowarzyszonych w INAHTA, dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **RoActemra**® w populacji pacjentów z MIZS. Odnaleziono łącznie 6 dokumentów opisujących rekomendacje finansowe w przedmiotowym wskazaniu (Tabela 6).

Prezes AOTM w stanowisku nr 93/2011 z 19 grudnia 2011 r. uznał za zasadne finansowanie produktu leczniczego **RoActemra**® ze środków publicznych u pacjentów z MIZS w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii innymi DMARDs. Pomimo pozytywnej rekomendacji refundacyjnej lek nie został do dnia dzisiejszego wpisany na listę świadczeń gwarantowanych. [52]

Podobnie jak AOTM, angielska agencja NICE warunkowo uznała za zasadne finansowanie preparatu u pacjentów z czynnym uogólnionym MIZS po niepowodzeniu terapii NLPZ, GKS oraz MTX, wymagając od producenta leku obniżenia kosztów terapii. [53]

Lek uzyskał pozytywne rekomendacje agencji NHS Scotland, francuskiej HAS oraz kanadyjskiej CADTH odnośnie finansowania ze środków publicznych w leczeniu chorych w wieku  $\geq 2$  lat z czynnym, uogólnionym MIZS, u których leczenie NLPZ i GKS dało niewystarczającą odpowiedź. [54–56] Australijska agencja PBAC wydała w 2011 roku podobną rekomendację, przy czym zaleca ona finansowanie leku **RoActemra**® u pacjentów z ciężką czynną postacią uogólnionego MIZS po niepowodzeniu/nietolerancji wcześniejszej terapii MTX i GKS. Jednocześnie wskazuje na możliwość stosowania preparatu jako alternatywy dla ETA i ADA w terapii wMIZS, podkreślając jednak, że żaden z tych preparatów na dzień wydania decyzji nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu. [57]

**Tabela 6.**  
**Rekomendacje wydane przez wybrane agencje HTA dotyczące stosowania leku RoActemra®**

	AOTM [52]	NICE [53]	NHS Scotland [54]	HAS [55]	CADTH [56]	PBAC [57]
<b>Rekomendacja</b>	POZYTYWNA	POZYTYWNA	POZYTYWNA	POZYTYWNA	POZYTYWNA	POZYTYWNA
<b>Wskazanie</b>	MIZS o przebiegu agresywnym w ramach istniejącego PL	Uogólnione MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ, GKS oraz MTX	Czynne, uogólnione MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS	Czynne, uogólnione MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS	Czynne, uogólnione MIZS u pacjentów z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS	Ciężka, czynna postać uogólnionego MIZS u pacjentów z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie MTX i GKS
<b>Data rekomendacji</b>	2011	2011	2012	2012	2012	2011

### 3.3. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

#### 3.3.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce – terapia DMARD

W Polsce w terapii pacjentów z MIZS refundacją ze środków publicznych objęto następujące leki DMARD: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A oraz azatiopryna. Należy przy tym podkreślić, iż spośród wymienionych leków jedynie metotreksat został zarejestrowany do stosowania u dzieci i młodzieży cierpiących na wMIZS po niepowodzeniu NLPZ, w związku z czym stosowanie większości wymienionych preparatów odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Większość leków DMARD objętych refundacją w MIZS wydawanych jest za odpłatnością ryczałtową, z wyjątkiem chlorochiny, która wydawana jest za 30-procentową odpłatnością (Tabela 7). [38]

Podskórne podanie MTX zostało dodatkowo objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M05, M06, M 08)” i może być podawany pacjentom, u których w trakcie leczenia MTX podawanym doustnie wystąpiły działania niepożądane lub objawy nietolerancji uniemożliwiające dalsze podawanie leku tą drogą. [38]

Tabela 7.  
DMARDs dostępne w Polsce

DMARD	Status refundacyjny	Preparat (producent)
	<b>Refundowane</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Methotrexat-Ebewe (Ebewe Pharma) Trexan (Orion)
<b>Metotreksat</b>	<b>Refundowane:</b> <b>Ryczałt</b> dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ; <b>Program lekowy</b> dla osób z nietolerancją metotreksatu w postaci doustnej (bezpłatnie).	Ebextrexat (Ebewe Pharma) Metex (Medac)
	<b>Refundowane:</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Metex (Medac)
<b>Leflunomid</b>	<b>Refundowane:</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu MTX.	Arava (Sanofi-aventis) Leflunomide medac (Medac)
	Brak refundacji	Leflunomide Sandoz (Sandoz)
<b>Sulfasalazyna</b>	<b>Refundowane</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Salazopyrin (Pfizer) Sulfasalazin (Krka)
<b>Chlorochina</b>	<b>Refundowane</b> <b>30%</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Arechin (Polfa Pabianice)
<b>Cyklosporyna A</b>	<b>Refundowane</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Equoral (Teva) Sandimmun Neoral (Novartis) Cyclaid (Apotex)
<b>Azatiopryna</b>	<b>Refundowane</b> <b>Ryczałt</b> we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunologiczne.	Imuran (Aspen) Azathioprine VIS (VIS)

### 3.3.2. Aktualny status refundacyjny w Polsce – terapia biologiczna

W Polsce pacjenci z agresywnym przebiegiem MIZS mogą korzystać z leków biologicznych, które finansowane są aktualnie w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). [38] Poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące kryteriów kwalifikacji oraz zasad leczenia pacjentów w ramach wspomnianego programu lekowego. [38]

#### Kryteria kwalifikacji do programu lekowego

Do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających następujące kryteria:

- pacjentów z MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami DMARD, przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (z wyłączeniem okresu dochodzenia do maksymalnej dozwolonej dawki),
- pacjentów z MIZS o agresywnym przebiegu choroby,



- pacjentów z MIZS z  $\geq 5$  obrzękniętymi i  $\geq 3$  stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami. [38]

Bez konieczności spełnienia powyższych kryteriów do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci z postacią uogólnioną MIZS (Zespół Stilla), a także osoby z postacią nielicznostawową rozszerzającą i przetrwałą ponad 6 miesięcy pomimo leczenia MTX. [38]

### **Rodzaje terapii biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego w Polsce**

W ramach programu lekowego dostępne są następujące interwencje z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ :

- adalimumab w dawce 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie,
- etanercept w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg) podskórnym BIW.

Leczenie obydwoima wymienionymi interwencjami wymaga równoczesnego podania MTX w formie doustnej lub podskórnej. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka MTX powinna wynosić 10–20 mg/m<sup>2</sup> na tydzień (maksymalnie 25 mg/m<sup>2</sup> na tydzień). [38]

### **Kryteria zakończenia udziału pacjenta w terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej**

- brak adekwatnej odpowiedzi ACR 30 po 6 miesiącach terapii,
- utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi ACR 30,
- wystąpienie następujących działań niepożądanych:
  - reakcja alergiczna na lek,
  - zakażenie o ciężkim przebiegu,
  - objawy niewydolności serca, płuc, wątroby,
  - wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej,
  - stwierdzenie choroby nowotworowej. [38]

### **Określenie czasu leczenia w programie**

Zaprzestanie terapii biologicznej należy rozważyć po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby, przy czym u osób spełniających to kryterium po odstawieniu terapii biologicznej należy wdrożyć leczenie DMARD (preferowany MTX). [38]

### **3.3.3. Proponowane założenia refundacyjne dla tocilizumabu w MIZS**



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

### 3.4. Uzasadnienie wyboru komparatorów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 8.**  
Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej

Lek	Komparator	Argumentacja
<b>uMIZS</b>		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>wMIZS</b>		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 3.5.1. Populacja docelowa

Na potrzeby analizy HTA wyodrębniono dwie populacje docelowe:

1. osoby w wieku  $\geq 2$  lat z czynnym uMIZS wg kryteriów Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR), [1] u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ oraz podawanymi systemowo GKS;
2. osoby w wieku  $\geq 2$  lat z czynnym wMIZS lub postacią nielicznostawową (skąpostawową), rozszerzającą (nrMIZS), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami MTX.

### 3.5.2. Interwencja

Preparat RoActemra® stosowany dożylnie w dawce zależnej od postaci choroby i masy ciała pacjenta zgodnie z ChPL. [70]

### 3.5.3. Komparatory

Komparatorami w ramach analiz HTA będą:



### 3.5.4. Punkty końcowe

Punktami końcowymi ocenianymi w ramach analizy klinicznej będą:

- w analizie skuteczności:
  - ocena aktywności choroby (wg ACR),
  - ocena funkcjonalności i niepełnosprawności pacjenta,
  - ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30,
  - uzyskanie klinicznie nieaktywnej postaci choroby,
  - wyniki testów laboratoryjnych/radiologicznych,
- w analizie bezpieczeństwa:
  - działania niepożądane ogółem,
  - ciężkie działania niepożądane,
  - działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
  - działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

### 4.1. Tocilizumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L04A C07, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin podawane dożylnie. [70]

**Mechanizm działania:** Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), rozpuszczalnymi oraz związanymi z błonami komórkowymi. Wpływa na zahamowanie przekazywania sygnału szlakiem zależnym od sIL-6R i mL-6R. [70]

**Wskazania do stosowania:** tocilizumab zarejestrowano do leczenia:

- czynnego uMIZS u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ i GKS,
- czynnego wMIZS (czynnik reumatoidalny pozytywny (RF+), negatywny (RF-), a także z postacią nielicznostawową, rozszerzającą się ) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. [70]

Lek zarejestrowano również w innym wskazaniu – RZS. [70]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** podawany dożylnie w dawce zależnej od postaci choroby i masy ciała pacjenta:

- wMIZS: zalecany w dawce 10 mg/kg m.c. raz na cztery tygodnie, u dzieci o masie ciała poniżej 30 kg oraz w dawce 8 mg/kg m.c. raz na cztery tygodnie, u dzieci o masie ciała  $\geq 30$  kg,
- uMIZS: zalecany w dawce 12 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie, u dzieci o masie ciała poniżej 30 kg oraz w dawce 8 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie, u dzieci o masie ciała  $\geq 30$  kg. [70]

**Działania niepożądane:** różna częstość występowania:

- **bardzo często:** zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła (wMIZS i uMIZS), ból głowy (wMIZS) oraz neutropenia (uMIZS). [70]
- **często:** nudności, neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (wMIZS), ból głowy, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu (uMIZS), biegunka i reakcje związane z infuzją (wMIZS i uMIZS). [70]

- **niezbyt często:** zmniejszenie liczby płytek krwi oraz zwiększenie stężenia cholesterolu (wMIZS). [70]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu oraz czynne, ciężkie zakażenia. [70]

**Status rejestracyjny:** W dniu 16 stycznia 2009 roku TOC pod nazwą handlową RoActemra® decyzją Komisji Europejskiej uzyskał zgodę na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej (centralna procedura rejestracyjna) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W dniu 30 sierpnia 2011 roku wskazania te zostały rozszerzone o pacjentów z uMIZS, natomiast 3 lipca 2013 również o dzieci i młodzież z wMIZS. [70]

**Status refundacyjny:** Istnieje możliwość finansowania leku ze środków publicznych w Polsce w leczeniu czynnego MIZS w ramach katalogu jednorodnych grup pacjentów (JGP – H87 i P20). Produkt TOC nie jest natomiast finansowany w MIZS w ramach istniejących programów lekowych. Preparat TOC dostępny jest bezpłatnie dla dorosłych pacjentów z RZS o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego. [38]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 5.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

### 5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja

Na potrzeby analizy wyodrębniono dwie odrębne populacje docelowe:

1. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
2. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych do analizy włączano również badania niespełniające kryteriów niepowodzenia wcześniejszej terapii.

## **Interwencja**

Interwencję stanowi tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego w dawce zależnej od postaci choroby i masy ciała pacjenta.

## **Komparatory**

Komparatory dla tocilizumabu w obu populacjach niniejszej analizy stanowią:

- adalimumab
- etanercept
- placebo (dodane do standardowej terapii; BSC).

W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących tocilizumab z aktywnymi komparatorami, w przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne o wspólnej grupie referencyjnej (placebo), umożliwiającą przeprowadzenie wnioskowania pośredniego.

## **Punkty końcowe**

- **Skuteczność kliniczna:**
  - Ocena aktywności choroby wg ACR (w tym poprawa parametrów ACR o 30–90%),
  - Ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30,
  - Ocena funkcjonalności i niepełnosprawności pacjenta,
  - Uzyskanie klinicznie nieaktywnej postaci choroby,
  - Wyniki testów laboratoryjnych;
- **Bezpieczeństwo:**
  - Działania niepożądane ogółem,
  - Ciężkie działania niepożądane,
  - Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,
  - Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

## **Metodyka badań klinicznych**

Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym.

## **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

### 5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania, w których:

- nie określono rodzaju lub dawki użytego preparatu,
- wyniki opublikowano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych.

## 5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia, bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MK). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MM). Szczegółowe wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

Tabela 9.  
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	[REDACTED]
Interwencja	[REDACTED]
Komparatory	[REDACTED]
Punkty końcowe	[REDACTED]

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Metodyka	[REDACTED]

### 5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką reumatologiczną (PTR, ILAR, ACR, AFLAR, APLAR, EULAR),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL),
- strony producentów preparatów (Roche, Pfizer, AbbVie).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 12 lipca 2013 roku. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

Wyniki wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego w dniu 18 października 2013 roku w najważniejszych bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) r. wskazały na brak dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.



### 5.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez co najmniej dwóch analityków (MK, KŚ, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

### 5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), wg której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, obecność czynnika RF+, typ MIZS w momencie diagnozy),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonał jeden z analityków (MM) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (SS).

## 5.5. Analiza statystyczna wyników

### 5.5.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano średnie wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian. Dodatkowo, działania niepożądane raportowane w postaci średniej liczby zdarzeń na pacjenta na rok (lub inny okres czasu) analizowano za pomocą parametru „rate ratio”, który wyznaczano zgodnie z formułami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. [71]

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych. W analizie bezpieczeństwa nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do liczby podań preparatu, co wynikało ze sposobu raportowania danych w publikacjach.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

### 5.5.2. Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania tocilizumabu z aktywnymi komparatorami konieczne było przeprowadzenie wnioskowania pośredniego o względnej efektywności TOC w porównaniu z wybranymi komparatorami. W przypadku populacji obejmującej pacjentów z uMIZS nie odnaleziono dowodów naukowych dla skuteczności komparatorów, dlatego też

przedstawiono jedynie wyniki badań oceniających skuteczność TOC w porównaniu z terapią bez użycia leku biologicznego (grupa PLC).

W ramach porównania pośredniego z dostosowaniem wg Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (placebo), wyznaczając parametr OR wraz z przedziałem ufności. [72] Następnie obliczono wartość tego parametru dla porównania między TOC oraz wybranym komparatorem. Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

$W_{AK}$  – łączny efekt dla A vs K,

$W_{BK}$  – łączny efekt dla B vs K,

$W_{AB}$  – łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W}_p$  ( $\underline{W}_p$ ) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla  $W_p$ ,  $p = AK, BK, AB$ .

Uwaga: w przypadku ilorazu szans  $W$  oznacza  $\ln OR$ .

$A$  – interwencja (eltrombopag),  $B$  – komparator (romiploctym),  $K$  – placebo.

Przy założeniu, że badania porównujące lek  $A$  ze wspólną referencją oraz porównujące lek  $B$  ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$  oraz  $SE(W_{BK})$  otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - \underline{W}_p}{2 \cdot u \left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)},$$

gdzie:

$$p = AK, BK$$

$u(1 - \frac{\alpha}{2})$  – kwantyl rozkładu  $N(0, 1)$  rzędu  $1 - \frac{\alpha}{2}$ , gdzie:  $\alpha$  – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru  $W_{AB}$  obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}),$$

$$\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

Jako wynik porównania pośredniego podano iloraz szans (OR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Wnioskowanie pośrednie może być oparte jedynie na dowodach naukowych spójnych pod względem metodyki. Dlatego też zostało ono poprzedzone szczegółową analizą homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

## 5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro. [73]

## 6. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

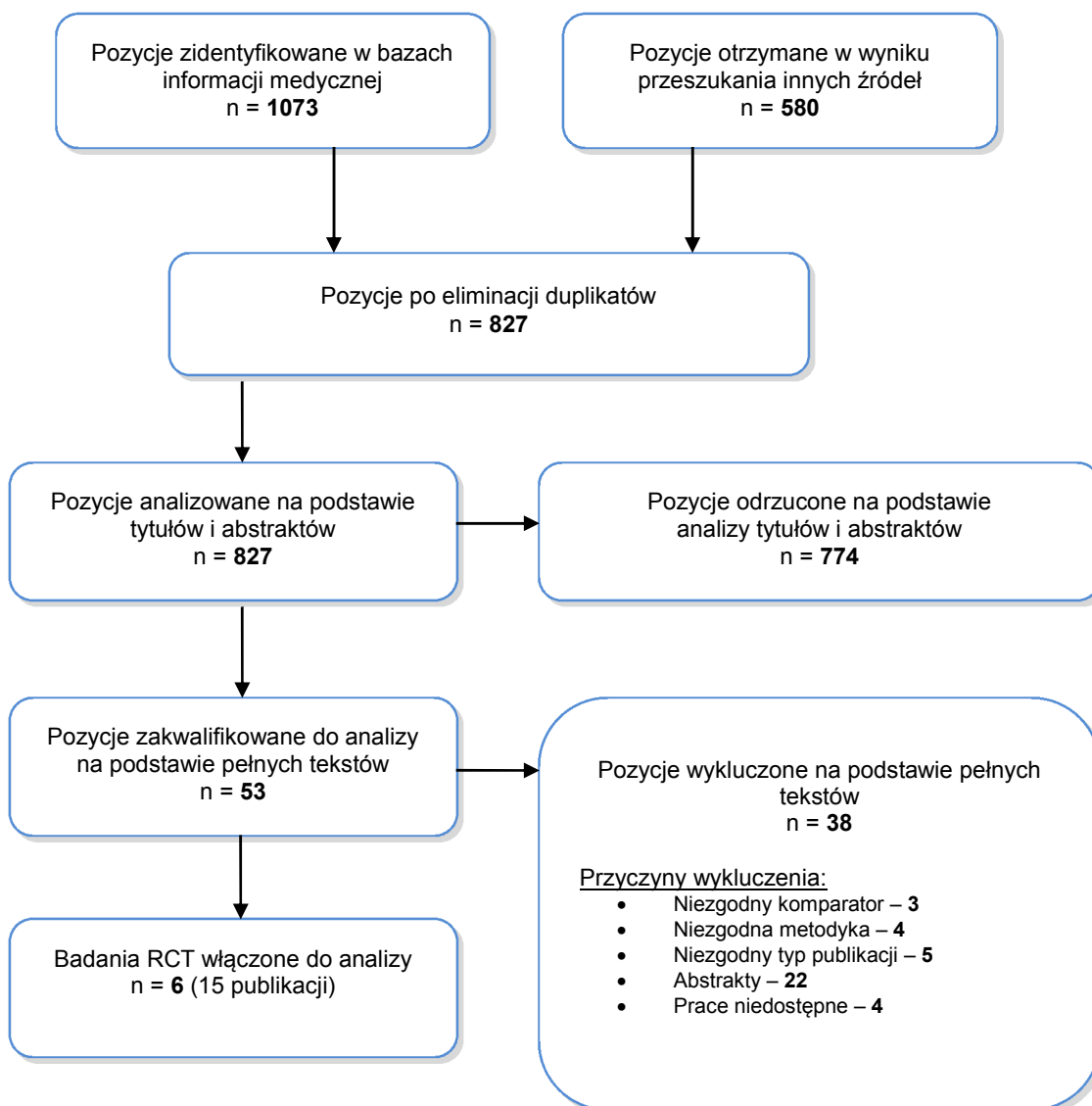
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **1653** pozycje, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty (**827** pozycji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **53** publikacje. Kryteria włączenia do analizy spełniło **6** badań opisanych w **15** publikacjach. Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Wśród włączonych do analizy klinicznej prac dla poszczególnych populacji dostępne były następujące porównania:

- Populacja chorych z **wielostawowym lub nielicznostawowym rozszerzającym się MIZS**:
  - **TOC vs PLC** – 1 badanie (2 publikacje)  
██  
██
- Populacja chorych z **uogólnionym MIZS**:
  - **TOC vs PLC** – 2 badania (4 publikacje)

██  
██

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



## 6.2. Charakterystyka badań klinicznych

### 6.2.1. Charakterystyka badań klinicznych dla uMIZS

#### 6.2.1.1. TOC ± MTX vs PLC ± MTX

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dwa badania porównujące TOC vs PLC, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- Yokota 2008 [74, 75]
- TENDER [76, 77]

Odnalezione prace stanowiły wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badania kliniczne. Jedno z badań (Yokota 2008) zostało przeprowadzone wyłącznie w ośrodkach na terenie Japonii, natomiast druga praca miała charakter międzynarodowy. Populacja docelowa w obu badaniach obejmowała dzieci oraz młodzież z uMIZS zgodnie z definicją zaproponowaną przez ILAR [1], u których wcześniejsza terapia GKS (Yokota 2008) lub GKS w połączeniu z NLPZ (TENDER) nie przyniosła oczekiwanych efektów. Protokoły obu badań pozwalały na włączenie pacjentów leczonych uprzednio preparatami biologicznymi, przy czym tylko w jednym badaniu podano, iż 82% uczestników otrzymywało wcześniej leczenie biologiczne (TENDER). Średni wiek pacjentów w badaniach wahał się od 8,7 do 9,7 roku, zaś średni czas trwania choroby wynosił około 5 lat.

Obie odnalezione prace zostały zaprojektowane w odmienny sposób i wykazują zasadnicze różnice w założeniach metodycznych. Pierwsze z badań (Yokota 2008) zostało zaprojektowane trój etapowo i miało na celu ocenę efektów klinicznych odstawienia leku u pacjentów, którzy uzyskali poprawę objawów MIZS na skutek wcześniejszej terapii TOC. Pierwszy etap badania stanowił fazę wprowadzającą, w ramach której wszystkim pacjentom podawano TOC w postaci wlewów dożylnych w dawce 8 mg/kg co dwa tygodnie, w sposób otwarty przez okres 6 tygodni. Do drugiego etapu włączano pacjentów, którzy ukończyli etap pierwszy badania i uzyskali odpowiedź na poziomie przynajmniej ACR 30 oraz spadek stężenia CRP o >5 mg/l względem stanu wyjściowego. Osoby te w sposób losowy, przy zachowaniu podwójnego zaślepienia, zostały przydzielone do grupy kontynuującej terapię TOC w niezmienionej dawce lub do ramienia kontrolnego, w którym aktywne leczenie zastąpiono PLC. Leczenie w ramach fazy randomizowanej prowadzono przez okres 12 tygodni lub do osiągnięcia zaostrzenia choroby według kryteriów ACR 30 (ang.: ACR 30 flare) lub przekroczenia poziomu CRP powyżej 15 mg/L. W dwóch pierwszych etapach niedozwolone było przyjmowanie MTX, CsA oraz innych DMARDs i leków immunosupresyjnych. Trzeci, ostatni etap badania stanowi, trwająca nadal faza kontynuacji, do której włączano osoby biorące udział w randomizowanej fazie odstawienia leku, a także pacjenci, którzy zakończyli pierwszy etap badania, lecz nie kwalifikowali się do randomizacji. W ramach trzeciego etapu wszyscy pacjenci otrzymują TOC w sposób otwarty (bez zaślepienia).

W badaniu TENDER, zaprojektowanym do oceny skuteczności inicjacji terapii TOC, pacjenci na początku badania byli randomizowani do dwóch grup równoległych: TOC w dawce zależnej od masy ciała chorego (pacjenci <30 kg: 12 mg/kg, pacjenci ≥30 kg: 8 mg/kg) oraz grupy kontrolnej otrzymującej PLC. W trakcie trwania badania dozwolone było stosowanie stałych dawek NLPZ oraz kontynuowanie wcześniej rozpoczętej terapii GKS (w dawce maksymalnej 30 mg/dzień – dotyczy 90% pacjentów) oraz MTX (w dawce maksymalnej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała – dotyczy 69% pacjentów). U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 70 w 6. tygodniu, dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki GKS. Pacjenci, u których przyjmowana terapia nie przyniosła oczekiwanej poprawy klinicznej (gorączka > 38°C trwająca ≥3 dni, wystąpienie zapalenia błon surowiczych, ZAM lub zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30), a także wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie główne, mogli przejść do drugiego etapu badania stanowiącego fazę kontynuacji, w której wszyscy uczestnicy otrzymywali TOC do 104. tygodnia, licząc od momentu randomizacji.

Wiarygodność metodyczna odnalezionych badań została oceniona jako średnia (Yokota 2008; 3/5 punktów w skali Jadad) oraz wysoka (TENDER; 4/5 punktów w skali Jadad). W obu pracach stwierdzono, iż dobór losowy uwzględniał potencjalne czynniki zakłócające (stratyfikacja), przy czym w żadnej z prac nie podano metody randomizacji. W obu badaniach nie przedstawiono również informacji na temat ukrycia kodu randomizacji. W obu pracach stosowano podwójne zaślepienie podawanej interwencji, przy czym tylko jedno badanie przedstawiło informacje potwierdzające prawidłowość zastosowanej metody zaślepienia (TENDER). Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali swój udział w badaniu, wraz z prawidłowym opisem przyczyn tej utraty został przedstawiony w obu publikacjach.

W pracach przyjęto odmienne pierwszorzędowe punkty końcowe, co było bezpośrednio związane z różnicami w obszarze założeń metodycznych. W badaniu oceniającym efekty odstawienia TOC (Yokota 2008) pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30 w stosunku do wartości w wyjściowej oraz u których stężenie białka CRP wynosiło < 15 mg/l (złożony punkt końcowy). W drugiej z prac (TENDER) pierwszorzędowym, złożonym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w trakcie leczenia uzyskali odpowiedź na poziomie ACR 30, przy jednoczesnym braku gorączki (niezarejestrowanie temperatury >37,5°C przez kolejnych 7 dni). W pierwszej z prac (Yokota 2008) przeprowadzono analizę statystyczną zgodną z intencją leczenia (ITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, przy czym bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Analiza statystyczna wyników w drugim z badań (TENDER) została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Oba badania zostały zaprojektowane w celu wykazania przewagi TOC nad grupą kontrolną (analiza typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 10).



**Tabela 10.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla TOC vs PLC w populacji uMIZS**

Badanie	Populacja	N	Średni wiek [lata]	Średni czas trwania choroby [lata]	Wcześniejsza terapia [%]	Rozpowszechnienie MTX w fazie randomizowanej [%]	J [pkt.]
<b>Yokota 2008</b>	MIZS o początku uogólnionym; pacjenci nieodpowiadający na terapię GKS	TOC: 20 PLC: 23	8,7 (4,4)	4,7 (3,7)	NLPZ: bd GKS: 100% MTX: bd	0%	3/5
<b>TENDER</b>	Uogólnione MIZS; pacjenci nieodpowiadający na terapię NLPZ i GKS	TOC: 75 PLC: 37	9,7 (4,5)	5,2 (4,1)	NLPZ: 100% GKS: 100% MTX: 58% Leczenie biologiczne ogółem: (82%) anty IL-1: 48% anty TNF- $\alpha$ : 72%	TOC: 69% PLC: 70%	4/5

Dane zaprezentowane jako średnia (SD), chyba że podano inaczej; J – ocena w skali Jadad.

## 6.2.2. Charakterystyka badań klinicznych dla wMIZS

### 6.2.2.1. TOC ± MTX vs PLC ±MTX

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano jedno badanie porównujące TOC z PLC, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- CHERISH [44, 78]

Odnaleziona praca stanowiła wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne. Populację docelową stanowili pacjenci pediatryczni z wielostawowym przebiegiem MIZS bez względu na początkową charakterystykę objawów, w związku z czym obejmowała ona zarówno osoby z wMIZS, jak również z nrMIZS. Nie podano jednak szczegółowych informacji dotyczących odsetka osób z poszczególnymi typami schorzenia. Do badania rekrutowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją MTX. Protokół badania pozwalał na uprzednie stosowanie leczenia biologicznego. Ogółem 32% uczestników badania otrzymywało wcześniejsze leczenie przy użyciu preparatów biologicznych.

Badanie zostało zaprojektowane trój etapowo i miało na celu ocenę efektów klinicznych odstawienia leku u pacjentów, którzy uzyskali poprawę objawów MIZS na skutek wcześniejszej terapii TOC. Pierwszy etap badania obejmował fazę wprowadzającą, w ramach której wszyscy pacjenci otrzymywali TOC dożylnie co 4 tygodnie przez 16 tygodni w dawce zależnej od masy ciała. Pacjenci o masie ciała  $\geq 30$  kg otrzymywali leczenie w dawce 8 mg/kg, natomiast uczestników o masie  $< 30$  kg randomizowano do jednej z dwóch grup różniących się dawką leku (8 mg/kg lub 10 mg/kg). Do drugiego etapu badania włączono pacjentów, którzy ukończyli etap pierwszy i uzyskali odpowiedź na poziomie przynajmniej ACR 30. Osoby te w sposób losowy przydzielono do grupy kontynuującej terapię TOC według wcześniejszego schematu lub do ramienia kontrolnego, w którym pacjenci otrzymywali PLC. W obu grupach dozwolone było stosowanie NLPZ oraz niskich dawek GKS. Dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych MTX, którzy przyjmowali lek w stałych dawkach w trakcie co najmniej 8 tygodni przed przystąpieniem do badania, kuracja ta była kontynuowana (80% pacjentów). Łącznie do randomizowanej fazy badania zakwalifikowano 166 chorych. Leczenie w ramach fazy randomizowanej prowadzono przez 24 tygodnie. Trzeci, ostatni etap badania, stanowi trwająca nadal faza kontynuacji, do której kwalifikowano pacjentów biorących udział w fazie odstawienia leku. W fazie kontynuacji wszyscy pacjenci otrzymywali TOC przez kolejne 64 tygodnie.

Wiarygodność metodyczną badania określono na podstawie nieopublikowanego raportu z badania udostępnionego przez klienta i oceniono ją jako wysoką (4/5 punktów w skali Jada). W fazie odstawienia leku zastosowano randomizację w celu losowego przydziału do grupy badanej lub kontrolnej, przy czym nie opisano w sposób wystarczający metody randomizacji. W pracy wykorzystano interaktywny system głosowy, co zapewnia ukrycie kodu alokacji. Oceniane interwencje podawano w sposób podwójnie zaślepiony, tak iż zarówno pacjenci, badacze, jak i osoby oceniające

nie były świadome stosowanej terapii. Dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali swój udział w badaniu, wraz z prawidłowym opisem przyczyn tej utraty zostały przedstawione w sposób wyczerpujący.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w analizie skuteczności określono jako zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 w stosunku do wartości wyjściowych. W pracy przeprowadzono analizę zgodną ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi TOC nad grupą kontrolną otrzymującą PLC (analiza typu *superiority*).

Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w Aneksie, poniżej natomiast zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla TOC vs PLC w populacji wMIZS**

Badanie	Populacja	N	Pierwsza manifestacja	Wiek	Czas trwania choroby	RF+ [%]	Wcześniejsza terapia [%] <sup>a</sup>	Rozpowszechnienie MTX w fazie randomizowanej [%]	J [pkt.]
CHERISH	Czynne MIZS o przebiegu wielostawowym (wMIZS oraz nrMIZS) ≥6 mies.; pacjenci nieodpowiadający lub nietolerujący terapii MTX	TOC: 82 PLC: 81 <sup>b</sup>	nrMIZS, wMIZS: 100%	bd	bd	31%	NLPZ: bd GKS: 44% MTX: 80% Leczenie biologiczne ogółem: 32%	80%	4/5

Dane zaprezentowane jako średnia (SD), chyba że podano inaczej; J – ocena w skali Jadad.

a) Terapia w momencie rozpoczęcia badania.

b) Liczba pacjentów zrandomizowanych: 84.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dane zaprezentowane jako średnia (SD), chyba że podano inaczej; J – ocena w skali Jadad.

### 6.3. Ocena homogeniczności badań klinicznych do celów porównania pośredniego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 6.3.1. Metodyka

[Redacted text block]



### 6.3.2. Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 15.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) W skali od 0 do 10.

### 6.3.3. Komparatory

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.3.4. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w grupach kontrolnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16.  
Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy na podstawie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted content]

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA TOCILIZUMABU W POPULACJI PACJENTÓW Z uMIZS

### 7.1. Tocilizumab vs placebo

#### 7.1.1. Badanie zaprojektowane w celu oceny inicjacji leczenia – faza randomizowana

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne (TENDER) obejmujące 12-tygodniową fazę randomizowaną oraz następującą po niej długookresową fazę kontynuacji badania. W pierwszej fazie badania pacjenci przydzielani byli w sposób losowy do grupy rozpoczynającej leczenie tocilizumabem lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. [76] Wszyscy uczestnicy badania włączeni do drugiej, nierandomizowanej fazy badania, byli leczeni TOC.

##### 7.1.1.1. ACR 30 bez gorączki – pierwszorzędowy punkt końcowy

TOC w porównaniu z PLC zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pierwszorzędowego punktu końcowego badania, zdefiniowanego jako odsetek osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 lub wyższą, z maksymalnie 1 parametrem składowym ulegającym pogorszeniu o  $\geq 30\%$  bez gorączki (RB = 3,51 [1,97; 6,24]). Wartość NNT wynosiła 2, co oznacza, iż stosowanie TOC zamiast placebo u dwóch pacjentów przez okres 12 tygodni pozwala na uzyskanie pierwszorzędowego punktu końcowego dodatkowo u jednego pacjenta (Tabela 17).

Tabela 17.  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR 30 bez gorączki w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC				
ACR 30 bez gorączki	64/75 (85)	9/37 (24)	3,51 [1,97; 6,24]	2 [2; 3]	61 [45; 78]	W

a) Raportowana w badaniu różnica pomiędzy odsetkami pacjentów uzyskujących odpowiedź (odpowiada bezwzględnej różnicy ryzyka; ARR).

##### 7.1.1.2. Odpowiedź ACR

TOC w porównaniu z placebo zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania każdej z ocenianych odpowiedzi ACR, tj.: ACR 30 (RB = 3,73 [2,10; 6,61]), ACR 50 (RB = 7,89 [3,11; 20,01]), ACR 70 (RB = 8,72 [2,92; 26,04]) oraz ACR 90 (RB = 6,91 [1,74; 27,44]). W zależności od rodzaju odpowiedzi wartość NNT mieściła się w przedziale od 2 do 4, co oznacza, iż aby uzyskać odpowiedź u jednego dodatkowego pacjenta, należy podawać TOC zamiast PLC u 2 osób w przypadku ACR 30, ACR 50 oraz ACR 70 oraz analogicznie u 4 osób w przypadku odpowiedzi ACR 90 (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC				
ACR 30	68/75 (91)	9/37 (24)	3,73 [2,10; 6,61]	2 [2; 2]	66,8 [50,7; 82,9]	W
ACR 50	64/75 (85)	4/37 (11)	7,89 [3,11; 20,01]	2 [2; 2]	74,0 [57,9; 90,1]	W
ACR 70	53/75 (71)	3/37 (8)	8,72 [2,92; 26,04]	2 [2; 3]	62,9 [46,1; 79,7]	W
ACR 90	28/75 (37)	2/37 (5)	6,91 [1,74; 27,44]	4 [2; 6]	33,3 [16,8; 49,7]	W

a) Raportowana w badaniu różnica pomiędzy odsetkami pacjentów uzyskujących odpowiedź (odpowiada bezwzględnej różnicy ryzyka; ARR).

TOC w porównaniu z PLC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w obrębie każdego z parametrów składowych odpowiedzi ACR:

- redukuje liczbę stawów z aktywnym stanem zapalnym,
- redukuje liczbę stawów z ograniczoną ruchomością,
- zmniejsza nasilenie choroby mierzone w ocenie lekarza (PGA) z wykorzystaniem 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej,
- poprawia ocenę ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta lub opiekuna,
- poprawia ocenę stanu zdrowia wg kwestionariusza CHAQ-DI,
- redukuje wartość wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (OB.) (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Średnia		WMD [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC			
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	7,6	15,3	n/a	-70,4 [-92,3; -48,5]	W
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	10,4	17,2	n/a	-86,9 [-128,9; -44,8]	W
Ocena nasilenia choroby wg lekarza (PGA)	22,1	53,8	n/a	-53,5 [-66,1; -40,8]	W
Stan ogólny wg pacjenta	21,8	54,4	n/a	-71,0 [-88,1; -53,9]	W
CHAQ-DI	1,0	1,5	n/a	-55,7 [-82,1; -29,2]	W
OB (mm/hr)	4,4	59,8	n/a	-128,9 [-154,3; -103,5]	Ś

a) Raportowana w badaniu dostosowana wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową

### 7.1.1.3. Objawy ogólnoustrojowe (systemowe)

TOC w porównaniu z PLC prowadzi do istotnej statystycznie redukcji odsetka osób z objawami uogólnionymi MIZS, takimi jak gorączka (RB = 4,10 [1,86; 9,03]) czy wysypka (RB = 5,73 [1,49; 21,97]). Wartość NNT dla obu objawów wynosiła 2, co oznacza, iż stosowanie TOC zamiast PLC przez okres 12 tygodni u dwóch pacjentów prowadzi do ustąpienia gorączki lub wysypki dodatkowo u jednego chorego (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy objawów uogólnionych MIZS w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC				
Ustąpienie gorączki	35/41 (85)	5/24 (21)	<b>4,10 [1,86; 9,03]</b>	2 [2; 3]	<b>65,3 [45,6; 90,0]</b>	W
Ustąpienie wysypki	14/22 (64)	2/18 (11)	<b>5,73 [1,49; 21,97]</b>	2 [2; 4]	<b>52,1 [21,6; 82,5]</b>	W

a) Raportowana w badaniu różnica ważonych proporcji po dostosowaniu do czynników stratyfikacyjnych

#### 7.1.1.4. Wyniki badań laboratoryjnych

TOC w porównaniu z PLC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w odniesieniu do parametrów morfologicznych krwi oraz oznaczeń biochemicznych. W grupie osób leczonych TOC, z nieprawidłowymi wartościami wyników laboratoryjnych na początku badania, znamienne częściej obserwowano ustąpienie anemii, trombocytozy, leukocytozy, hiperferrytnemii oraz normalizację stężenia CRP (Tabela 21).

Wartość NNT dla wszystkich punktów końcowych odnoszących się do wyników laboratoryjnych z wyjątkiem leukocytozy wynosiła 2, co oznacza, iż stosowanie TOC zamiast PLC przez okres 12 tygodni u dwóch pacjentów prowadzi do ustąpienia ocenianego objawu (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy wyników laboratoryjnych – dychotomiczne punkty końcowe w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC				
Ustąpienie anemii	40/50 (80)	2/29 (7)	<b>11,60 [3,02; 44,50]</b>	2 [2; 2]	<b>73,9 [55,5; 92,3]</b>	Ś
Ustąpienie trombocytozy	47/52 (90)	1/36 (3)	<b>32,54 [4,70; 225,20]</b>	2 [2; 2]	<b>88,3 [69,4; 100,0]</b>	Ś
Ustąpienie leukocytozy	nr (75)	nr (10)	<b>7,89</b>	-	<b>67,2 [41,7; 92,7]</b>	Ś
Normalizacja stężenia CRP	71/72 (99)	2/34 (6)	<b>16,76 [4,37; 64,33]</b>	2 [1; 2]	<b>93,1 [78,4; 100,0]</b>	Ś
Ustąpienie hiperferrytnemii	21/23 (91)	2/15 (13)	<b>6,85 [1,87; 25,04]</b>	2 [2; 2]	<b>86,7 [52,4; 100,0]</b>	Ś

a) Raportowana w badaniu różnica ważonych proporcji po dostosowaniu do czynników stratyfikacyjnych; nr – wartość nieraportowana w publikacji.

#### 7.1.1.5. Działania niepożądane

W grupie TOC większy był odsetek osób doświadczających działań niepożądanych ogółem (RR = 1,81 [1,29; 2,55]), przy czym nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby zdarzeń przypadających na jednostkę czasu (rate ratio = 0,99 [0,72; 1,36]). Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ogółem (RR = 3,50 [0,19; 66,04]), w tym obrzęku naczyniowego, pokrzywki, ospy wietrznej. Jeden pacjent

zrekrutowany do grupy TOC przedwcześnie przerwał leczenie z powodu wystąpienia AE (RR = 1,50 [0,06; 35,96]). W trakcie badania w żadnym z ramion nie stwierdzono zgonów (Tabela 22, Tabela 23).

W grupie TOC wyższy niż w ramieniu PLC był odsetek pacjentów z infekcjami ogółem (RR = 1,84 [1,08; 3,14]), przy czym częstość zdarzeń (liczba zdarzeń w jednostce czasu) nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (rate ratio = 1,17 [0,67; 2,06]). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOC a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła, biegunki (RR = 2,47 [0,30; 20,36]) oraz bólu głowy (RR = 1,15 [0,32; 4,20]). TOC nie powodował również znamiennego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich neutropenii ani podwyższenia stężenia aminotransferaz wątrobowych (Tabela 22, Tabela 23).

**Tabela 22.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
AE ogółem	66/75 (88)	18/37 (49)	<b>1,81 [1,29; 2,55]</b>	<b>2 [1; 4]</b>	W
Ciężkie AE ogółem	3/75 (4)	0/37 (0)	3,50 [0,19; 66,04]	0,04 [-0,02; 0,10]	Ś
Obrzęk naczyniowy	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Pokrzywka	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Ospa wietrzna	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Inne	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Zgon	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a	N
AE prowadzące do wycofania z badania	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Zakażenia ogółem	41/75 (55)	11/37 (30)	<b>1,84 [1,08; 3,14]</b>	<b>4 [2; 15]</b>	W
Zakażenia górnych dróg oddechowych	10/75 (13)	4/37 (11)	1,23 [0,41; 3,67]	0,03 [-0,10; 0,15]	Ś
Zapalenie gardła lub jamy nosowej i gardła	10/75 (13)	3/37 (8)	1,64 [0,48; 5,62]	0,05 [-0,06; 0,17]	Ś
Biegunka	5/75 (7)	1/37 (3)	2,47 [0,30; 20,36]	0,04 [-0,04; 0,12]	Ś
Ból głowy	7/75 (9)	3/37 (8)	1,15 [0,32; 4,20]	0,01 [-0,10; 0,12]	Ś
Neutropenia stopnia 3	5/75 (7)	0/37 (0)	5,50 [0,31; 96,88]	0,07 [-0,002; 0,14]	Ś
Neutropenia stopnia 4	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a	Ś
Małopłytkowość stopnia 3	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a	Ś
Małopłytkowość stopnia 4	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a	Ś
Zwiększenie stężenia ALAT stopnia stopnia 2	5/75 (7)	0/37 (0)	5,50 [0,31; 96,88]	0,07 [-0,002; 0,14]	Ś
Zwiększenie stężenia ALAT stopnia stopnia 3	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]	Ś
Zwiększenie stężenia ALAT stopnia stopnia 4	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a	Ś

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do częstości działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń (zapadalność) [liczba zdarzeń/pacjentów/rok]		Rate ratio [95% CI]	Grade
	TOC	PLC		
AE ogółem (w tym gorączka oraz MIZS)	161 (9,3)	49 (9,4)	0,99 [0,72; 1,36]	Ś
AE ogółem (bez gorączki oraz MISZ)	159 (9,1)	38 (7,3)	1,25 [0,88; 1,78]	Ś
Ciężkie AE ogółem	4 (0,23)	0 (0)	n/a	N
Obrzęk naczyniowy	1 (0,1)	0 (0)	n/a	N
Pokrzywka	1 (0,1)	0 (0)	n/a	N
Ospa wietrzna	1 (0,1)	0 (0)	n/a	N
Inne	1 (0,1)	0 (0)	n/a	N
Zakażenia ogółem	60 (3,4)	15 (2,9)	1,17 [0,67; 2,06]	Ś
Ciężkie zakażenia	2,0 (0,1)	0 (0)	n/a	N

### 7.1.2. Badanie zaprojektowane w celu oceny efektów odstawienia leku

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne (Yokota 2008) zaprojektowane w celu porównania efektów klinicznych u osób kontynuujących leczenie TOC w porównaniu z osobami, u których po uzyskaniu odpowiedzi ACR 30 aktywną terapię zastąpiono PLC. [74, 75] W fazie I badania, mającej na celu indukcję odpowiedzi ACR 30, do badania włączono 56 osób, które w ramach otwartej próby otrzymywały leczenie TOC w dawce 8 mg/kg podawanym co dwa tygodnie przez okres 6 tygodni. Wyniki uzyskane po zakończeniu I fazy leczenia zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.

Wyniki analizy efektywności klinicznej TOC w 6-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji uMIZS

Punkt końcowy (n/N %)	Yokota 2008 (n = 56 pacjentów)
ACR 30 oraz spadek CRP o > 5mg/l	44/56 (79%)
CRP < 5mg/l	48/56 (86%)
ACR 30	51/56 (91%)
ACR 50	48/56 (86%)
ACR 70	38/56 (68%)

Do dalszej fazy randomizowanej kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30 oraz spadek stężenia białka CRP co najmniej o 5 mg/l. Wyniki dla fazy

randomizowanej oraz następującej po niej długookresowej fazy kontynuacji badania zostały zaprezentowane poniżej (Rozdz. 7.1.2.1-7.1.2.4 oraz 7.1.3).

### 7.1.2.1. Utrzymanie odpowiedzi ACR 30 i CRP < 15 mg/L – pierwszorzędowy punkt końcowy

Kontynuacja TOC w porównaniu z wycofaniem leczenia (PLC) zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego badania, zdefiniowanego jako utrzymanie odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]). Wartość NNT wynosiła 2, co oznacza, iż kontynuacja TOC przez okres 12 tygodni zamiast odstawienia terapii u dwóch pacjentów pozwala na uzyskanie pierwszorzędowego punktu końcowego dodatkowo u jednej osoby (Tabela 25).

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Utrzymanie ACR 30 i CRP < 15 mg/L	16/20 (80)	4/23 (17)	4,60 [1,84; 11,51]	2 [2; 3]	W

### 7.1.2.2. Czas do wycofania z badania z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej pierwszorzędowym punktem końcowym

Kontynuacja TOC w porównaniu z przerwaniem leczenia (PLC) w znamiennej statystycznie sposób wydłużała czas trwania odpowiedzi zdefiniowanej jako utrzymanie ACR 30 i CRP < 15 mg/L. Mediana czasu do wycofania z fazy randomizowanej z powodu utraty pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 4,9 tygodnia w ramieniu PLC, natomiast w grupie TOC mediana nie została osiągnięta, gdyż ponad połowa pacjentów utrzymała odpowiedź w 12. tygodniu badania.

Tabela 26.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do czasu do przedwczesnego wycofania z fazy randomizowanej w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Mediana [tyg.]		Wartość p	Grade
	TOC	PLC		
Czas do przedwczesnego wycofania z fazy randomizowanej	.. <sup>a</sup>	4,9	<0,0001	W

a) Nie obliczono, gdyż ponad połowa pacjentów w grupie TOC utrzymała odpowiedź na końcu fazy randomizowanej.

### 7.1.2.3. Złożony punkt końcowy – utrzymanie odpowiedzi ACR i dopuszczalnego stężenia CRP

Kontynuacja TOC w porównaniu z wycofaniem leczenia (PLC) zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi obejmujących ACR 50 przy stężeniu CRP < 15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]) oraz ACR 70 przy CRP < 15 mg/L (RB = 5,75 [1,94; 17,02]). Dla każdego z ocenianych punktów końcowych wartość NNT wynosiła 2, co oznacza, iż kontynuacja TOC przez okres 12 tygodni zamiast



wycofania terapii u dwóch pacjentów pozwala na utrzymanie odpowiedzi dodatkowo u jednej osoby (Tabela 27).

**Tabela 27.**

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR i poziomu CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Utrzymanie ACR 50 i CRP < 15 mg/L	16/20 (80)	4/23 (17)	4,60 [1,84; 11,51]	2 [2; 3]	W
Utrzymanie ACR 70 i CRP < 15 mg/L	15/20 (75)	3/23 (13)	5,75 [1,94; 17,02]	2 [2; 3]	W

#### 7.1.2.4. Działania niepożądane

W odnalezionej pracy nie przedstawiono wyników odnoszących się do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych. W trakcie fazy randomizowanej raportowano po jednym działaniu niepożądanym prowadzącym do przedwczesnego przerwania leczenia (Tabela 28). W grupie TOC u jednego pacjenta doszło do rozwoju mononukleozy zakaźnej połączonej z podwyższonym stężeniem aminotransferaz wątrobowych oraz neutropenią. Z kolei w ramieniu PLC u jednego pacjenta doszło do manifestacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego. Pacjenci ci zostali następnie włączeni do nierandomizowanej fazy kontynuacji badania.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych (RR = 0,55 [0,11; 2,69]) oraz wirusowego zakażenia przewodu pokarmowego (RR = 1,10 [0,07; 16,43]). W trakcie badania nie odnotowano zgonów ani przypadków zespołu aktywacji makrofagów (Tabela 28).

**Tabela 28.**

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania	1/21 (5)	1/23 (4)	1,10 [0,07; 16,43]	0,00 [-0,12; 0,13]	Ś
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2/21 (10)	4/23 (17)	0,55 [0,11; 2,69]	-0,08 [-0,28; 0,12]	Ś
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	1/21 (5)	1/23 (4)	1,10 [0,07; 16,43]	0,00 [-0,12; 0,13]	Ś
Syndrom aktywacji makrofagów	0/21 (0)	0/23 (0)	n/a	n/a	N
Zgony	0/21 (0)	0/23 (0)	n/a	n/a	N

### 7.1.3. Skuteczność TOC w fazie przedłużonej

W obu badaniach dotyczących TOC, niezależnie od przyjętej konstrukcji, pacjenci po zakończeniu fazy randomizowanej mieli możliwość uczestnictwa w fazie kontynuacji, która zakładała stosowanie TOC u wszystkich pacjentów.

W badaniu TENDER obserwacją w ramach fazy kontynuacji objęto wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania klinicznego [76, 77], natomiast w pracy Yokota 2008 w fazie tej, poza osobami uczestniczącymi z części randomizowanej, uwzględniono również pacjentów niezrandomizowanych (6 osób) oraz 1 osobę zdyskwalifikowaną po randomizacji. [74, 75]. Wyniki śródkresowe pierwszego z badań (TENDER) zostały zebrane po 52 tygodniach i 104 tygodniach od rozpoczęcia leczenia TOC u każdego z pacjentów, z uwzględnieniem terapii biologicznej w fazie randomizowanej. [76, 77] Z kolei w badaniu Yokota 2008 okres obserwacji w ramach fazy przedłużonej wynosił 48 tygodni bez względu na wcześniejsze leczenie i nie uwzględniał wcześniejszego leczenia w ramach fazy wprowadzającej oraz fazy randomizowanej, przy czym dostępne są również wyniki obserwacji prowadzonej do 144 tygodnia leczenia. [74, 75]

#### 7.1.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki kontynuacji obu odnalezionych badań wskazują na wysoką skuteczność długoterminowej terapii TOC u pacjentów z MIZS w odniesieniu do poprawy ACR oraz parametrów składowych odpowiedzi ACR. W pierwszym z badań (TENDER) w przeciągu roku odpowiedź ACR 30 bez towarzyszącej gorączki została utrzymana u 88% pacjentów leczonych TOC. W porównywalnym czasie w drugim z badań (Yokota 2008), w którym nie uwzględniano gorączki w złożonym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności, stwierdzono odpowiedź ACR 30 u 98% chorych. W obu pracach większość pacjentów uzyskała i utrzymała wyższy poziom odpowiedzi zdefiniowany jako 50-, 70- lub nawet 90-procentowa poprawa parametru ACR. W wyniku dwuletniej terapii TOC u 31% pacjentów stwierdzono nieaktywną klinicznie chorobę, u 55% wszystkie oceniane stawy były wolne od choroby, natomiast przerwanie stosowania glukokortykosteroidów było możliwe u 60% chorych (Tabela 29).

Wyniki uzyskane na podstawie kontynuacji badania Yokota 2008 wskazują, iż skuteczność TOC pozostaje na bardzo wysokim poziomie w długookresowej perspektywie sięgającej 144 tygodni. W tym czasie odpowiedź ACR 30/50/70 obserwowano u odpowiednio 84%, 84% i 75% leczonych. Dodatkowo, klinicznie nieaktywną postać choroby uzyskano u 57% pacjentów (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS

Punkt końcowy	TENDER (n = 110)		Yokota 2008 (n = 50)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
<b>Poprawa odpowiedzi ACR</b>				
<b>ACR 30 bez gorączki [% pacjentów]</b>	88%	-	-	-

Punkt końcowy	TENDER (n = 110)		Yokota 2008 (n = 50)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
ACR 50 bez gorączki [% pacjentów]	85%	-	-	-
ACR 70 bez gorączki [% pacjentów]	80%	-	-	-
ACR 90 bez gorączki [% pacjentów]	59%	-	-	-
ACR 30 [% pacjentów]	-	-	98%	84%
ACR 50 [% pacjentów]	-	-	94%	84%
ACR 70 [% pacjentów]	87%	88%	90%	75%
ACR 90 [% pacjentów]	64%	71%	-	-
<b>Poprawa parametrów składowych odpowiedzi ACR</b>				
Liczba zajętych stawów	2,8 (6,5)	1,9 (3,6)	0 [0; 4,0] -88% <sup>bc</sup>	-
Brak zajętych stawów [% pacjentów]	48%	55%	-	-
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	-	-	0 [0; 64] -72% <sup>bc</sup>	-
PGA – nasilenie choroby	-	-	3,5 [0; 22,0] -89% <sup>bc</sup>	-
Stan ogólny wg pacjenta	-	-	8,5 [0; 70] -75% <sup>bc</sup>	-
CHAQ-DI	-	-	0,13 [0; 2,13] -67% <sup>bc</sup>	-
CHAQ-DI ≥ 0.75	38%	-	-	-
Redukcja OB [mm/hr]	-	-	-34 [-121; -7] <sup>ac</sup> -93,2% [-100; -78,6] <sup>bc</sup>	-
<b>Pozostałe parametry oceniane w badaniach</b>				
Klinicznie nieaktywna choroba [% pacjentów]	28%	31%	-	57%
Wycofanie glikokortykosteroidów [% pacjentów]	52%	60%	-	-
Redukcja stężenia CRP [mg/L]	-	-	-43,1 [190,0; -16,0] <sup>ac</sup> -99,7% [-100,0; -95,1] <sup>bc</sup>	-

a) Mediana [rozstęp kwartylny];

b) Mediana zmiany procentowej;

c) Różnica w porównaniu z wartością wyjściową na początku badania.

### 7.1.3.2. Działania niepożądane

W obu odnalezionych badaniach zaprezentowano analizę bezpieczeństwa długookresowej terapii TOC, obejmującą działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

Średnia częstość działań niepożądanych raportowanych w badaniu TENDER po 52 tyg. bez względu na związek z chorobą i nasilenie wynosiła 8,0 zdarzeń/pacjenta/rok (bez uwzględnienia gorączki oraz MIZS). W ocenianym okresie czasowym stwierdzono 39 ciężkich działań niepożądanych, co odpowiadało 0,25 zdarzenia/pacjenta/rok, obejmujących 18 przypadków różnego typu infekcji (0,11 zdarzenia/pacjenta/rok) oraz inne sporadycznie występujące zdarzenia (Tabela 30).

Wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania Yokota 2008 wskazują, iż profil bezpieczeństwa TOC utrzymuje się na stałym poziomie do 144 tygodni leczenia. W tym czasie  $\geq 1$  AE raportowano u wszystkich 56 pacjentów biorących udział w badaniu, a ich częstość oszacowano na 7,95 zdarzenia/pacjenta/rok, przy czym 93% wszystkich działań niepożądanych miała łagodne nasilenie (Tabela 30).

Spośród działań niepożądanych raportowanych w obu pracach w rocznym okresie interwencji do najczęstszych zdarzeń należały:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (31–34%),
- zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła (33%),
- zapalenie oskrzeli (24%),
- biegunka (17%),
- zakażenia przewodu pokarmowego (29%),
- ból głowy (15%).

W badaniu TENDER w fazie kontynuacji doszło do wystąpienia trzech przypadków zespołu aktywacji makrofagów (1,5 zdarzenia/100 pacjento-lat) oraz zarejestrowano 3 zgony, w tym dwa po 52 tygodniach leczenia. Jeden pacjent z długą historią choroby i odpowiedzią ACR 90 zmarł nagle w 50. tygodniu badania z powodu odmy płucnej. Drugi z pacjentów zmarł w 90. tygodniu badania w wyniku obrażeń doznanych w wypadku komunikacyjnym, natomiast trzeci zgon miał miejsce w 104. tygodniu badania i prawdopodobnie był spowodowany infekcją paciorkowcową. [76, 77]

**Tabela 30.**  
Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS

Punkt końcowy	TENDER (N = 112)		Yokota 2008 (N = 56)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
<b>Ogólna liczba zdarzeń (zapadalność [liczba zdarzeń/pacjento-rok])</b>				
<b>AE ogółem (w tym gorączka oraz MIZS)</b>	1315 (8,4)	-	-	(7,95)
<b>AE ogółem (bez gorączki oraz MIZS)</b>	1266 (8,0)	-	-	
<b>Ciężkie AE ogółem</b>	39 (0,25)	47 (0,23)	13	(0,348)
<b>Obrzęk naczyniowy</b>	1 (0,01)	-	-	-
<b>Pokrzywka</b>	1 (0,01)	-	-	-
<b>Ospa wietrzna</b>	4 (0,03)	-	-	-
<b>Infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego</b>	2 (0,01)	-	-	-
<b>Zakażenia górnych dróg oddechowych</b>	4 (0,03)	-	-	-
<b>Odoskrzelowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc</b>	4 (0,03)	-	-	-
<b>Zapalenie oskrzeli</b>	-	-	2	-
<b>Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego lub zakażenie błony śluzowej żołądka</b>	5 (0,03)	-	2	-

Punkt końcowy	TENDER (N = 112)		Yokota 2008 (N = 56)	
	Ol: 52 tyg.	Ol: 104 tyg.	Ol: 48 tyg.	Ol: 144 tyg.
Syndrom aktywacji makrofagów	3 (0,02)	3 (0,15)	-	0
Podwyższony poziom aminotransferaz	2 (0,01)	-	-	-
Złamania	3 (0,02)	-	-	-
Zwichnięcie stawu biodrowego	2 (0,01)	-	-	-
Inne <sup>a</sup>	8 (0,05)	-	-	-
Zakażenia ogółem	478 (3,0)	-	-	-
Ciężkie zakażenia	18 (0,11)	22 (0,11)	-	-
Ciężkie AE związane z leczeniem	13 (0,08)	15 (0,07)	-	-
Zgon	1 (0,006)	3 (0,02)	-	-
<b>Najczęściej raportowane działania niepożądane (n [%])</b>				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	35 (31%)	-	19 (34%)	-
Zapalenie gardła lub jamy nosowej i gardła	37 (33%)	-	-	-
Zapalenie oskrzeli	-	-	14 (25%)	-
Biegunka	19 (17%)	-	-	-
Zakażenie przewodu pokarmowego	-	-	16 (29%)	-
Ból głowy	17 (15%)	-	-	-
<b>Wyniki laboratoryjne (n [%])</b>				
Podwyższony poziom ALAT ogółem	-	-	16 (29%)	-
Stopnia 2	13 (12%)	-	-	-
Stopnia 3	7 (6%)	-	12 (21%)	-
Stopnia 4	1 (1%)	-	-	-
Podwyższony poziom ASPAT ogółem	-	-	12 (21%)	-
Stopnia ≥2	-	-	8 (14%)	-
Neutropenia stopnia 3	17 (15%)	-	-	10
stopnia 4	2 (2%)	-	-	1
Małopłytkowość stopnia 3	1 (1%)	-	-	-
stopnia 4	0 (0%)	-	-	-

a) W tym MIZS, bakteryjne zapalenie stawów, przewlekłe zapalenie tkanki tłuszczowej, odwodnienie, odma opłucnowa, skręt jąder, niewydolność serca, choroba zarostowa żył płucnych.

#### 7.1.4. Podsumowanie

1. W grupie leczonej TOC w porównaniu z grupą PLC odnotowano:

- **większy odsetek pacjentów z ACR 30 bez wystąpienia gorączki,**
- **większy odsetek pacjentów z ACR 30, ACR 50 oraz ACR90,**

- **wyższą skutecznością w odniesieniu do redukcji objawów uogólnionych, tj.: gorączki oraz wysypki,**
  - brak istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości zdarzeń niepożądanych,
  - brak istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych,
  - brak istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości (zapadalności) infekcji,
  - brak istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych.
2. Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu z odstawieniem tej terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, cechuje się:
- **większym prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi ACR 30, ACR 50 i ACR 70, przy CRP < 15 mg/L,**
  - brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka przedwczesnego wycofania z badania z powodu działań niepożądanych,
  - brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych.
3. W trakcie długoterminowej terapii TOC odnotowano:
- **utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów, w tym dla odpowiedzi ACR 30 (84–98% pacjentów), dla ACR 50 (84–98% pacjentów), dla ACR 70 (75–90%) oraz dla ACR 90 (64–71%),**
  - chorobę klinicznie nieaktywną u 28–57% pacjentów,
  - całkowitą redukcję liczby stawów zajętych przez chorobę u 48–55% pacjentów,
  - redukcję lub wycofanie stosowania glukokortykosteroidów u ponad 50% pacjentów,
  - wystąpienie infekcji u około 35% pacjentów (średnia zapadalność: 3 zdarzenia/pacjenta/rok),
  - zaostrzenie stanów związanych z nadmiernym uwalnianiem aminotransferaz wątrobowych u około 25% pacjentów.

Tabela 31.  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w populacji uMIZS

Punkty końcowe	TENDER (ocena inicjacji terapii TOC)	Yokota 2008 (ocena odstawienia TOC)
ACR 30 bez gorączki	RB = 3,51 [1,97; 6,24]	-
Utrzymanie ACR 30 i CRP < 15 mg/L	-	RB = 4,60 [1,84; 11,51]
Utrzymanie ACR 50 i CRP < 15 mg/L	-	RB = 4,60 [1,84; 11,51]
Utrzymanie ACR 70 i CRP < 15 mg/L	-	RB = 5,75 [1,94; 17,02]
ACR 30	RB = 3,73 [2,10; 6,61]	-
ACR 50	RB = 7,89 [3,11; 20,01]	-
ACR 70	RB = 8,72 [2,92; 26,04]	-
ACR 90	RB = 6,91 [1,74; 27,44]	-
Ustąpienie gorączki	RB = 4,10 [1,86; 9,03]	-
Ustąpienie wysypki	RB = 5,73 [1,49; 21,97]	-
Ustąpienie anemii	RB = 11,60 [3,02; 44,50]	-

Punkty końcowe		TENDER (ocena inicjacji terapii TOC)	Yokota 2008 (ocena odstawienia TOC)
Ustąpienie trombocytozy		RB = 32,54 [4,70; 225,20]	-
Ustąpienie leukocytozy		RB = 7,89; p = IS	-
Normalizacja CRP		RB = 16,76 [4,37; 64,33]	-
Ustąpienie hiperferrytynemii		RB = 6,85 [1,87; 25,04]	-
AE ogółem	Ryzyko	RR = 1,81 [1,29; 2,55]	-
	Częstość	Rate ratio = 1,25 [0,88; 1,78]	-
Ciężkie AE ogółem	Ryzyko	RR = 3,50 [0,19; 66,04]	-
	Częstość	n/a	-
AE prowadzące do wycofania z badania		RR = 1,50 [0,06; 35,96]	RR = 1,10 [0,07; 16,43]
Zgon		Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
Zakażenia ogółem	Ryzyko	RR = 1,84 [1,08; 3,14]	-
	Częstość	Rate ratio = 1,17 [0,67; 2,06]	-
Ciężkie zakażenia ogółem	Ryzyko	n/a	-
	Częstość	Rate ratio = 1,49 [0,07; 31,12]	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych		RR = 1,23 [0,41; 3,67]	RR = 0,55 [0,11; 2,69]

## **8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI PACJENTÓW Z wMIZS**

### **8.1. Tocilizumab vs placebo**

#### **8.1.1. Badanie zaprojektowane w celu oceny efektów odstawienia leku**

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne (CHERISH) zaprojektowane w celu porównania efektów klinicznych u osób kontynuujących leczenie TOC w porównaniu z osobami, u których aktywną terapię zastąpiono PLC. [44, 78] W fazie I badania, mającej na celu indukcję odpowiedzi ACR 30, do badania włączono 188 osób, które poddano leczeniu TOC w dawce zależnej od masy ciała (8 mg/kg u pacjentów  $\geq 30$  kg, oraz losowo 8 mg/kg lub 10 mg/kg u pacjentów  $< 30$  kg) podawany raz na cztery tygodnie przez okres 16 tygodni. Wyniki uzyskane po zakończeniu I fazy leczenia zestawiono poniżej (Tabela 24).



**Tabela 32.**  
**Wyniki analizy efektywności klinicznej TOC w 16-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	CHERISH
<b>Pacjenci osiągający dany punkt końcowy (n/N, %)</b>	
ACR 30	168/188 (89)
ACR 50	156/188 (83)
ACR 70	117/188 (62)
ACR 90	49/188 (26)
Choroba nieaktywna klinicznie	26/188 (14)
Normalizacja stężenia CRP	62/78 (79)
Normalizacja OB	98/122 (80)
Normalizacja liczby płytek krwi	58/74 (78)
Normalizacja liczby białych ciałek krwi	6/8 (75)
<b>Średnia zmiana w głównych elementach składowych odpowiedzi ACR</b>	
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	-68,15% <sup>a</sup>
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	-62,42% <sup>a</sup>
PGA – nasilenie choroby	-69,19% <sup>a</sup>
Stan ogólny wg pacjenta/opiekuna	-49,46% <sup>a</sup>
CHAQ-DI	-49,62% <sup>a</sup>
OB (mm/godz.)	-62,54% <sup>a</sup>
JADAD-27 [pkt]	-17,21 (9,09) <sup>b</sup>
Ból w skali VAS [pkt]	-30,4 (2,02) <sup>b</sup>

a) Zmiana procentowa; ujemny wynik wskazuje na poprawę.

b) Zmiana punktowa (SD); ujemny wynik wskazuje na poprawę.

Do dalszej fazy randomizowanej kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30. Wyniki dla fazy randomizowanej oraz fazy przedłużonej zostały umieszczone w kolejnych rozdziałach (Rozdz. 8.1.1.1–8.1.1.5 oraz 8.1.2).

#### **8.1.1.1. Zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 – pierwszorzędowy punkt końcowy**

Kontynuacja terapii TOC w porównaniu z odstawieniem leczenia (PLC) zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego badania zdefiniowanego jako zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 (RR = 0,53 [0,35; 0,82]). Wartość NNT wynosiła 5, co oznacza, iż kontynuacja TOC przez okres 6 miesięcy u 5 pacjentów, zamiast zaprzestania terapii, pozwala zapobiec zaostrzeniu choroby dodatkowo u jednej osoby.

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Zaostrzenie choroby wg ACR 30	21/82 (26)	39/81 (48)	0,53 [0,35; 0,82]	5 [3; 13]	W

### 8.1.1.2. Odpowiedź ACR

Kontynuacja TOC w porównaniu z odstawieniem leczenia (PLC) zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30 (RB = 1,37 [1,08; 1,74]), a także ACR 50 (RB = 1,41 [1,10; 1,81]), ACR 70 (RB = 1,54 [1,14; 2,08]) oraz ACR 90 (RB = 1,92 [1,21; 3,05]). Dla każdego z ocenianych punktów końcowych wartość NNT wynosiła 5, co oznacza, iż kontynuacja TOC u 5 pacjentów przez okres 6 miesięcy, zamiast wycofania terapii (PLC), pozwala na uzyskanie/podtrzymanie odpowiedzi dodatkowo u jednej osoby (Tabela 48).

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
ACR 30	61/82 (74)	44/81 (54)	1,37 [1,08; 1,74]	5 [3; 18]	W
ACR 50	60/82 (73)	42/81 (52)	1,41 [1,10; 1,81]	5 [3; 15]	W
ACR 70	53/82 (65)	34/81 (42)	1,54 [1,14; 2,08]	5 [3; 13]	W
ACR 90	37/82 (45)	19/81 (24)	1,92 [1,21; 3,05]	5 [3; 14]	W

Kontynuacja TOC w porównaniu z zaprzestaniem terapii (PLC) zapobiega istotnemu statystycznie pogorszeniu niektórych z parametrów składowych odpowiedzi ACR, tj.:

- liczby stawów z aktywnym stanem zapalnym,
- nasilenia choroby w ocenie lekarza,
- wartości wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (OB.).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do pozostałych składowych odpowiedzi ACR (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji wMIZS

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)		WMD [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>a</sup>	Grade
	TOC	PLC			
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	-14,5 (11,14)	-11,5 (12,77)	-3,00 [-6,68; 0,68]	<b>-2,9 [-5,7; -0,1]</b>	W
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	-10,2 (8,97)	-8,1 (9,90)	-2,10 [-5,00; 0,80]	-1,8 [-4,1; 0,5]	Ś
PGA – nasilenie choroby	-45,6 (21,47)	-38,2 (24,77)	<b>-7,40 [-14,52; -0,28]</b>	<b>-9,9 [-16,5; -3,4]</b>	W
Stan ogólny wg pacjenta	-31,1 (28,52)	-32,4 (28,57)	1,30 [-7,46; 10,06]	-7,4 [-14,8; 0,0]	Ś
CHAQ-DI	-0,80 (0,65)	-0,72 (0,69)	-0,08 [-0,29; 0,13]	-0,2 [-0,4; 0,0]	Ś
OB (mm/godz.)	-25,2 (21,97)	-14,0 (28,46)	<b>-11,20 [-19,01; -3,39]</b>	<b>-14,3 [-19,6; -9,0]</b>	Ś

a) Dostosowana wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową. Dane na podstawie nieopublikowanego raportu.

### 8.1.1.3. Odsetek pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną

W grupie kontynuującej TOC w porównaniu z grupą kontrolną (PLC) istotnie statystycznie większy był odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie (RB = 2,14 [1,16; 3,94]). Wartość NNT wynosiła 6, co oznacza, iż stosowanie TOC przez okres 6 miesięcy, zamiast zaprzestania leczenia (PLC), u 6 pacjentów pozwala na przejście choroby w stan klinicznie nieaktywny dodatkowo u jednego pacjenta.

**Tabela 36.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Choroba klinicznie nieaktywna	26/82 (32)	12/81 (15)	<b>2,14 [1,16; 3,94]</b>	<b>6 [4; 24]</b>	W

### 8.1.1.4. Ból

U pacjentów, którzy kontynuowali terapię TOC redukcja nasilenia dolegliwości bólowych w stosunku do wartości sprzed leczenia była większa niż u chorych, u których leczenie przerwano po 16 tygodniach (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odczuwanego bólu w skali VAS w populacji wMIZS

Punkt końcowy	Średnia zmiana <sup>a</sup> (SD)		WMD [95% CI]	Różnica [95% CI] <sup>b</sup>	Grade
	TOC	PLC			
Ból z w skali VAS (pkt.)	-32,4	-22,3	n/a	<b>-10,02 [-17,6; -2,7]</b>	W

a) W stosunku do wartości sprzed leczenia TOC.

b) Dostosowana wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową. Dane na podstawie nieopublikowanego raportu (tabela 17, strona 123).

### 8.1.1.5. Działania niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie zdarzenia o ciężkim przebiegu oraz inne zdarzenia, pod warunkiem, iż wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów.

Kontynuacja TOC w porównaniu do zaprzestania terapii (PLC) nie powoduje u chorych wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,95 [0,79; 1,15]), w tym także zdarzeń o ciężkim nasileniu (RR = 0,99 [0,21; 4,75]), jak również zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu (RR = 0,99 [0,06; 15,53]) (Tabela 38).

Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOCH; *System Organ Class*), najczęściej raportowano działania niepożądane sklasyfikowane jako: zakażenia i zakażenia pasożytnicze, choroby mięśniowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, choroby skóry, oraz urazy i powikłania po zabiegach (Tabela 38). Stwierdzono znamienne statystycznie różnicę, na korzyść kontynuacji TOC, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób mięśniowych i tkanki łącznej (RR = 0,42 [0,23; 0,77]), przy czym w tej grupie chorób jako działanie niepożądane uwzględniano także zaostrzenie choroby wMIZS. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami odnośnie do występowania innych częstych zdarzeń, tj. infekcji górnych dróg oddechowych, biegunek czy wymiotów.

U trzech pacjentów z każdej z grup odnotowano ciężkie działania niepożądane. W grupie kontynuujących terapię TOC zarejestrowano po jednym przypadku: zapalenia płuc, złamania kończyny oraz rozwoju choroby psychosomatycznej. W grupie PLC odnotowano: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz ciężkie migreny.

Pojedynczy pacjenci z każdej z grup przedwcześnie przerwali badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych: łagodnego nieżytu żołądka (AE niezwiązane z leczeniem; grupa PLC) oraz podwyższonego poziomu bilirubiny (AE związane z leczeniem; grupa kontynuacji TOC). W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu.

**Tabela 38.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do działań niepożądanych w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
<b>AE ogółem</b>	58/82 (71)	60/81 (74)	0,95 [0,79; 1,15]	-0,03 [-0,17; 0,10]	Ś
<b>AE prowadzące do wycofania z badania</b>	1/82 (1)	1/81 (1)	0,99 [0,06; 15,53]	-0,00 [-0,03; 0,03]	Ś
<b>Ciężkie AE:</b>	3/82 (4)	3/81 (4)	0,99 [0,21; 4,75]	-0,00 [-0,06; 0,06]	Ś
<b>Zapalenie płuc</b>	1/82 (1)	0/81 (0)	2,96 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,02; 0,05]	Ś

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	Grade
	TOC	PLC			
Zapalenie błony naczyniowej oka	0/82 (0)	1/81 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
Zapalenie jelita cienkiego	0/82 (0)	1/81 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
Migreny	0/82 (0)	1/81 (1)	0,33 [0,01; 7,97]	-0,01 [-0,05; 0,02]	Ś
Choroba psychosomatyczna	1/82 (1)	0/81 (0)	2,96 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,02; 0,05]	Ś
Złamania	1/82 (1)	0/81 (0)	2,96 [0,12; 71,70]	0,01 [-0,02; 0,05]	Ś
Zgon	0/82 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a	N
Zakażenia i zakażenia pasożytami	36/82 (44)	31/81 (38)	1,15 [0,79; 1,66]	0,06 [-0,09; 0,21]	Ś
Zapalenie jamy nosowej i gardła	14/82 (17)	9/81 (11)	1,54 [0,71; 3,35]	0,06 [-0,05; 0,17]	Ś
Ostre zapalenie gardła	3/82 (4)	3/81 (4)	0,99 [0,21; 4,75]	-0,00 [-0,06; 0,06]	Ś
Zakażenia górnych dróg oddechowych	4/82 (5)	2/81 (2)	1,98 [0,37; 10,49]	0,02 [-0,03; 0,08]	Ś
Choroby mięśniowe i tkanki łącznej	12/82 (15)	28/81 (35)	<b>0,42 [0,23; 0,77]</b>	<b>6 [4; 15]</b>	W
Zaostrzenie choroby	9/82 (11)	22/81 (27)	<b>0,40 [0,20; 0,82]</b>	<b>7 [4; 23]</b>	W
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13/82 (16)	17/81 (21)	0,76 [0,39; 1,45]	-0,05 [-0,17; 0,07]	Ś
Ból brzucha	2/82 (2)	3/81 (4)	0,66 [0,11; 3,84]	-0,01 [-0,07; 0,04]	Ś
Biegunka	2/82 (2)	3/81 (4)	0,66 [0,11; 3,84]	-0,01 [-0,07; 0,04]	Ś
Wymioty	3/82 (4)	1/81 (1)	2,96 [0,31; 27,90]	0,02 [-0,02; 0,07]	Ś
Zaburzenia układu oddechowego	9/82 (11)	9/81 (11)	0,99 [0,41; 2,36]	0,00 [-0,10; 0,09]	Ś
Ból gardła	1/82 (1)	5/81 (6)	0,20 [0,02; 1,65]	-0,05 [-0,11; 0,01]	Ś
Choroby skóry	11/82 (13)	7/81 (7)	1,55 [0,63; 3,80]	0,05 [-0,05; 0,14]	Ś
Wysypka	4/82 (5)	1/81 (1)	3,95 [0,45; 34,60]	0,04 [-0,02; 0,09]	Ś
Urazy i powikłania po zabiegach	8/82 (10)	4/81 (5)	1,98 [0,62; 6,30]	0,05 [-0,03; 0,13]	Ś

### 8.1.2. Bezpieczeństwo TOC w fazie przedłużonej

W pracy przeprowadzono dodatkowo długookresową, nierandomizowaną kontynuację badania, do której włączano wszystkich pacjentów biorących udział w randomizowanym etapie oceniającym odstawienie leku. Celem fazy kontynuacji było określenie długoterminowego profilu bezpieczeństwa TOC. W końcowej analizie statystycznej uwzględniono natomiast wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w trakcie trwania całego badania. Dane przedstawiono dla 104 tygodnia, średni czas ekspozycji na TOC wynosił 0,92 roku. [44, 78]

Średnia częstość zdarzeń niepożądanych wynosiła 479,8 zdarzeń/100 pacjento-lat. Większość z nich miała przebieg łagodny (493 zdarzenia u 139 pacjentów) lub umiarkowany (185 zdarzeń u 90 pacjentów). Podobnie jak w trakcie trwania fazy randomizowanej, pacjenci najczęściej zgłaszali

działania niepożądane zaliczane w klasyfikacji narządowej jako zakażenia i zakażenia pasożytami (61% leczonych), choroby mięśniowe i tkanki łącznej (34% leczonych), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (32% leczonych), zaburzenia układu oddechowego (21% leczonych) oraz choroby skóry (22% leczonych). W tabeli poniżej przedstawiono średnią częstość omawianych zdarzeń (Tabela 39).

Działania niepożądane związane z podaniem TOC (raportowane w trakcie wlewu i w ciągu 24 godzin po zakończeniu podawania) raportowano z częstością 23,3 zdarzeń/100 pacjento-lat. Najczęściej pacjenci odczuwali nudności (3,3 zdarzeń/100 pacjento-lat), zawroty głowy, bóle głowy i niedociśnienie (2,2 zdarzeń/100 pacjento-lat).

W trakcie badania nie odnotowano reakcji nadwrażliwości ani wstrząsu anafilaktycznego.

Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że u większości pacjentów w normalnym zakresie pozostała liczba neutrofilów, liczba płytek krwi, podobnie jak aktywność aminotransferaz wątrobowych.

U 17 pacjentów odnotowano 22 ciężkich działań niepożądanych (12,5 zdarzeń/100 pacjento-lat). Większość zaklasyfikowano jako infekcje i zakażenia pasożytami (9 pacjentów). Zapalenie płuc raportowane było u 4 pacjentów, zaś zapalenie oskrzeli i zapalenie tkanki łącznej u 2 osób. Pięć spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych uznano za związane z przyjmowaną interwencją (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zapalenie błony naczyniowej oka, kamienie moczowe, zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej).

Siedmiu pacjentów przedwcześnie zakończyło badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, w tym 2 zaklasyfikowano jako ciężkie (podwyższony poziom transaminaz, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe). W trakcie trwania badania nie odnotowano zgonów.

**Tabela 39.**  
**Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	CHERISH (n = 188)
<b>Srednia częstość zdarzeń niepożądanych (n/pacjentów/100 lat)</b>	
<b>AE ogółem</b>	479,8
<b>SAE</b>	12,5
<b>AE prowadzące do wycofania z badania</b>	3,3
<b>Zapadalność na najczęściej raportowane działania niepożądane wg klasyfikacji SOC (n/pacjentów/100 lat)</b>	
<b>Zakażenia i zakażenia pasożytami</b>	163,7
<b>Zapalenie jamy nosowej i gardła</b>	30,4
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>	19,5
<b>Choroby mięśniowe i tkanki łącznej</b>	53,1
<b>Zaostrzenie wMIZS</b>	32,0
<b>Bóle stawowe</b>	5,4
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	71,0

Punkt końcowy	CHERISH (n = 188)
Mdłości	13,6
Ból brzucha	9,2
Wymioty	9,2
Biegunka	8,7
Choroby skóry	33,1
Wysypka	6,0
Pokrzywka	4,3
Zaburzenia układu oddechowego	36,9
Kaszel	11,9
Ból gardła	10,3

### 8.1.3. Podsumowanie

1. Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu do odstawienia terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie cechuje się:
  - **mniejszym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30,**
  - **większym odsetkiem pacjentów uzyskujących ACR 50, ACR 70 i ACR 90,**
  - **większym odsetkiem pacjentów z nieaktywną postacią choroby,**
  - **mniejszym nasileniem dolegliwości bólowych,**
  - brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
  - brakiem istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych.
2. W trakcie długoterminowej terapii TOC odnotowano, iż:
  - **ryzyko oraz spektrum możliwych działań niepożądanych było zbliżone do ich liczby w trakcie fazy randomizowanej badania,**
  - średnia częstość infekcji górnych dróg oddechowych wyniosła 19,5 zdarzeń/100 pacjento-lat.

Tabela 40.  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania TOC względem PLC w populacji wMIZS

Punkty końcowe	CHERISH (ocena odstawienia TOC)
Zaostrzenie choroby ACR 30	RR = 0,53 [0,35; 0,82]
ACR 30	RB = 1,37 [1,08; 1,74]
ACR 50	RB = 1,41 [1,10; 1,81]
ACR 70	RB = 1,54 [1,14; 2,08]
ACR 90	RB = 1,92 [1,21; 3,05]
Choroba klinicznie nieaktywna	RB = 2,14 [1,16; 3,94]

Punkty końcowe	CHERISH (ocena odstawienia TOC)
Ból w skali VAS (pkt)	Różnica = -10,02 [-17,6; -2,7]
Działania niepożądane ogółem	RR = 0,95 [0,79; 1,15]
Ciężkie AE ogółem	RR = 0,99 [0,21; 4,75]
AE prowadzące do wycofania z badania	RR = 0,99 [0,06; 15,53]
Zgon	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	RR = 1,98 [0,37; 10,49]

## 8.2. Etanercept vs placebo

### 8.2.1. Badanie zaprojektowane w celu oceny inicjacji leczenia

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne (TREAT) obejmujące 6-miesięczną równoległą fazę randomizowaną oraz następującą po niej 6-miesięczną fazę kontynuacji badania. W pierwszej fazie badania pacjenci przydzieleni zostali w sposób losowy do grupy rozpoczynającej agresywne leczenie etanerceptem, metotreksatem i prednizonem, lub do grupy otrzymującej metotreksat i placebo odpowiadające ETA i GKS. [82, 83] Zaślepieniem do końca 12 miesiąca objęci byli pacjenci, którzy w 6. miesiącu osiągnęli I rzędowy punkt końcowy, lub którzy po przyjęciu maksymalnie 2 podań dostawowych GKS wyrazili chęć kontynuowania badania na wcześniejszych zasadach (17 pacjentów z gr. badanej i 9 z gr. kontrolnej).

#### 8.2.1.1. Odsetek pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną – pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy agresywną terapią z wykorzystaniem ETA a PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania pierwszorzędnego punktu końcowego badania, zdefiniowanego jako odsetek osób z chorobą klinicznie nieaktywną po 6 miesiącach leczenia (Tabela 41).

Tabela 41.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
Choroba klinicznie nieaktywna	17/42 (40)	10/43 (23)	1,74 [0,90; 3,35]	0,17 [-0,02; 0,37]	Ś



### 8.2.1.2. Odsetek pacjentów z remisją choroby

W badaniu nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy agresywną terapią z wykorzystaniem ETA a PLC w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby po 12 miesiącach leczenia (Tabela 42).

Tabela 42.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do remisji choroby w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	RD [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
Remisja choroby	9/42 (21)	3/43 (7)	3,07 [0,89; 10,57]	0,14 [-0,001; 0,29]	Ś

### 8.2.1.3. Odpowiedź ACR

Agresywna terapia skojarzona z wykorzystaniem ETA w porównaniu z PLC w 4-miesięcznym horyzoncie czasowym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR 70 (RB = 1,62 [1,10; 2,38]). Wartość NNT wynosiła 4, co oznacza, iż aby uzyskać odpowiedź u jednego dodatkowego pacjenta, należy zastosować agresywną terapię z wykorzystaniem ETA, zamiast PLC u 4 osób (Tabela 43).

Według autorów pracy w trakcie trwania całej randomizowanej fazy badania odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR 70 był w każdym punkcie czasowym większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, choć różnica pomiędzy grupami malała. W badaniu nie zostały jednak przedstawione szczegółowe dane.

Tabela 43.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR 70 w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
ACR 70	30/42 (71)	19/43 (44)	1,62 [1,10; 2,38]	4 [3; 15]	W

Agresywne leczenie skojarzone z użyciem ETA w porównaniu z PLC prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w obrębie każdego z parametrów składowych odpowiedzi ACR ( $p = IS$ ), z wyjątkiem oceny ogólnego stanu zdrowia wg opiekuna. Szczegółowe dane nie zostały jednak zaprezentowane w badaniu.

### 8.2.1.4. Działania niepożądane

W odnalezionej pracy nie przedstawiono wyników odnoszących się do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (RR = 3,07 [0,13; 73,30]) (Tabela 44). W trakcie trwania fazy randomizowanej u pacjentów z grupy przyjmującej ETA raportowano wystąpienie klinicznie istotnego podwyższenia poziomu transaminaz (AE prowadzące do wycofania z badania), oraz rozwój ropnia okołomigdałkowego.

**Tabela 44.**  
Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w populacji wMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
<b>Ciężkie AE</b>	1/42 (2)	0/43 (0)	3,07 [0,13; 73,30]	0,02 [-0,04; 0,09]	Ś
<b>AE prowadzące do wycofania z badania</b>	1/42 (2)	0/43 (0)	3,07 [0,13; 73,30]	0,02 [-0,04; 0,09]	Ś

### 8.2.2. Badanie zaprojektowane w celu oceny efektów odstawienia leku

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne (Lovell 2000) zaprojektowane w celu porównania efektów klinicznych u osób kontynuujących leczenie ETA w porównaniu z osobami, u których aktywną terapię zastąpiono PLC. [42, 79–81] W fazie I badania, mającej na celu indukcję odpowiedzi ACR 30, do badania włączono 69 osób, które w ramach otwartej próby otrzymywały ETA w dawce 0,4 mg/kg BIW przez okres 3 miesięcy. Wyniki uzyskane na końcu I fazy leczenia zostały zestawione poniżej (Tabela 24).

**Tabela 45.**  
Wyniki analizy efektywności klinicznej ETA w 12-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS

Punkt końcowy	Lovell 2000
<b>Pacjenci osiągający dany punkt końcowy (n/N, %)</b>	
<b>ACR 30</b>	51/69 (74)
<b>ACR 50</b>	44/69 (64)
<b>ACR 70</b>	25/69 (36)
<b>Średnia zmiana w głównych elementach składowych odpowiedzi ACR</b>	
<b>liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym</b>	-56% <sup>a</sup>
<b>liczba stawów z ograniczoną ruchomością</b>	-79% <sup>a</sup>
<b>PGA – nasilenie choroby</b>	-60% <sup>a</sup>
<b>stan ogólny wg pacjenta/opiekuna</b>	-50% <sup>a</sup>
<b>CHAQ-DI</b>	-37% <sup>a</sup>
<b>OB (mm/godz.)</b>	-50% <sup>a</sup>
<b>Ból w skali VAS [pkt]</b>	-63% <sup>a</sup>

a) Zmiana procentowa; ujemny wynik wskazuje na poprawę.

Do dalszej fazy randomizowanej kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30. Wyniki dla fazy randomizowanej oraz fazy przedłużonej zostały zaprezentowane w kolejnych rozdziałach (Rozdz. 8.2.1.1–8.2.1.4 oraz 8.2.2).

### 8.2.2.1. Zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 – pierwszorzędowy punkt końcowy

Kontynuacja terapii ETA w porównaniu z wycofaniem leczenia (PLC) zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30. Wartość NNT wynosiła 2, co oznacza, iż kontynuacja ETA przez okres 4 miesiące u dwóch pacjentów, zamiast odstawienia terapii, pozwala zapobiec zaostrzeniu choroby u jednego pacjenta. (Tabela 46).

**Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
Zaostrzenie choroby wg ACR 30	7/25 (28)	21/26 (81)	0,35 [0,18; 0,67]	2 [2,4]	W

### 8.2.2.2. Czas do zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30

Kontynuacja ETA w porównaniu z odstawieniem leczenia (PLC) znamienne statystycznie wydłużała medianę czasu do wystąpienia odpowiedzi zdefiniowanej w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego – zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30. Mediana czasu do wycofania z fazy randomizowanej z powodu wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 28 dni w ramieniu PLC, natomiast w grupie ETA ponad 116 dni ( $p < 0,001$ ) (Tabela 47).

**Tabela 47. Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do czasu do zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Mediana [dni]		Wartość p	Grade
	TOC	PLC		
Czas do zaostrzenia choroby ACR 30	>116 <sup>a</sup>	28	<0,001	W

a) 13 z 25 pacjentów wciąż przyjmowało ETA w dniu zakończenia tej fazy badania bez wystąpienia zaostrzenia choroby.

### 8.2.2.3. Odpowiedź ACR

Kontynuacja ETA w porównaniu z przerwaniem leczenia (PLC) zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30 (RB = 2,31 [1,32; 4,06]) oraz ACR 50 (RB = 3,12 [1,48; 6,56]). Dla każdego z ocenianych punktów końcowych wartość NNT wynosiła 3, co oznacza, iż kontynuacja ETA u trzech pacjentów przez dodatkowy okres 4 miesiące, zamiast wycofania terapii, pozwala na uzyskanie/podtrzymanie odpowiedzi dodatkowo u jednej osoby (Tabela 48). Nie stwierdzono

natomiast korzyści klinicznej kontynuacji ETA nad odstawieniem leczenia w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR 70 (RB = 2,29 [0,93; 5,65]).

**Tabela 48.**

**Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	Grade
	ETA	PLC			
<b>ACR 30</b>	20/25 (80)	9/26 (35)	<b>2,31 [1,32; 4,06]</b>	<b>3 [2; 5]</b>	W
<b>ACR 50</b>	18/25 (72)	6/26 (23)	<b>3,12 [1,48; 6,56]</b>	<b>3 [2; 4]</b>	W
<b>ACR 70</b>	11/25 (44)	5/26 (19)	2,29 [0,93; 5,65]	<b>5 [3; 914]</b>	W

Kontynuacja leczenia ETA przez dodatkowy okres 4 miesięcy w porównaniu z odstawieniem terapii prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w obrębie parametru oceniającego poziom niepełnosprawności wg kwestionariusza CHAQ ( $p = 0,01$ ). Stałe przyjmowanie ETA przez okres 7 miesięcy pozwoliło na osiągnięcie 54% mediany poprawy względem parametrów z początku badania. U pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania terapii po 3 miesiącach mediana poprawy, na zakończenie 4-miesięcznej fazy odstawienia leku, wynosiła 0%.

#### 8.2.2.4. Wyniki badań laboratoryjnych

Kontynuacja terapii ETA w porównaniu z wycofaniem leczenia (PLC) zmniejsza u chorych ryzyko ponownego wystąpienia nieprawidłowości w odniesieniu do oznaczeń biochemicznych krwi. W grupie stale leczonych ETA z nieprawidłowymi wartościami wyników laboratoryjnych na początku badania, w trakcie trwania 4-miesięcznej fazy randomizowanej, znamienne statystycznie rzadziej raportowano ponownie wysoki poziom białka CRP czy nieprawidłowe wartości OB ( $p \leq 0,03$  dla każdego z porównań).

#### 8.2.2.5. Działania niepożądane

W trakcie fazy randomizowanej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (Tabela 49). Pacjenci w obu grupach z podobną częstością raportowali m.in. zakażenia górnych dróg oddechowych (rate ratio = 1,14 [0,43; 3,01]), czy też bóle głowy (rate ratio = 1,00 [0,29; 3,42]). Dodatkowo, w każdej grupie pojedynczy pacjenci zgłaszali wystąpienie reakcji bądź stanu zapalnego w miejscu podania. W żadnym z ramion nie raportowano zgonów.

**Tabela 49.**  
**Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do częstości zdarzeń w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń (zapadalność [n/pacjentów/rok])		Rate ratio [95% CI]	Grade
	ETA	PLC		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (1,92)	6 (1,68)	1,14 [0,43; 3,01]	Ś
Bóle głowy	7 (1,08)	4 (1,08)	1,00 [0,29; 3,42]	Ś
Bóle brzucha	3 (0,48)	1 (0,24)	2,00 [0,21; 19,23]	Ś
Zapalenie gardła	3 (0,48)	0	n/a	N
Zakażenia skórne	3 (0,48)	0	n/a	N
Objawy grypopodobne	2 (0,24)	2 (0,60)	0,40 [0,06; 2,84]	Ś
Nieżyt nosa	5 (0,72)	1 (0,24)	3,00 [0,35; 25,68]	Ś
Nudności	3 (0,48)	0	n/a	N
Zapalenie ucha	1 (0,12)	2 (0,60)	0,20 [0,02; 2,21]	Ś
Gorączka	4 (0,60)	1 (0,24)	2,50 [0,28; 22,37]	Ś
Przypadkowe urazy	3 (0,48)	1 (0,24)	2,00 [0,21; 19,23]	Ś
Wysypka	0	0,84	n/a	N

### 8.2.3. Skuteczność i bezpieczeństwo ETA w fazie przedłużonej

W przypadku obu badań zaplanowano również nierandomizowane kontynuacje badań, w ramach których wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali ETA. W pierwszym z badań (TREAT) obserwacją w ramach fazy kontynuacji objęto wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania klinicznego, którzy w 4. miesiącu nie uzyskali odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR 70, lub którzy w 6. miesiącu nie osiągnęli I-rzędowego punktu końcowego i nie wyrazili zgody na dalsze leczenie zaślepionymi interwencjami. [82, 83] W drugiej z prac (Lovell 2000) w fazie tej poza osobami uczestniczącymi w części randomizowanej uwzględniono również pacjentów niezrandomizowanych (8 osób). [42, 79–81] Wyniki w badaniu TREAT zostały zebrane po 12 miesiącach trwania terapii, zaś w badaniu Lovell 2000 mediana okresu leczenia wynosiła 2,3 roku, przy czym opublikowano również wyniki długoletnich obserwacji po 4 i 8 latach badania.

#### 8.2.3.1. Analiza skuteczności

Wyniki kontynuacji badania Lovell 2000 wskazują na wysoką skuteczność długoterminowej terapii ETA u pacjentów z MIZS w odniesieniu do poprawy ACR oraz jej parametrów składowych. W ocenianym okresie obserwacji (mediana 2,3 roku) większość pacjentów uzyskała i utrzymała wyższy poziom odpowiedzi zdefiniowany jako 50- i 70-procentowa poprawa parametru ACR. W wyniku dwuletniej terapii ETA u 26% pacjentów wszystkie oceniane stawy były wolne od choroby, a u 60% doszło do normalizacji poziomu białka CRP. Wysoki poziom skuteczności klinicznej ETA utrzymywał się w 8-letnim horyzoncie czasowym (Tabela 50).

W badaniu TREAT u 37% pacjentów po 6–8 miesiącach agresywnej skojarzonej terapii ETA+MTX+prednizon choroba przeszła w stan nieaktywny klinicznie. U żadnego z pacjentów nie doszło do remisji choroby.

**Tabela 50.**  
Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii ETA w populacji wMIZS

Punkt końcowy	Lovell 2000			TREAT (n = 51)
	OI: 2,3 roku	OI: 4 lata	OI: 8 lata	OI: 6–8 mies.
<b>Odpowiedź na leczenie [% pacjentów]</b>				
<b>ACR 30</b>	35/43 (81%)	30/32 (94%)	40/48 (83%)	-
<b>ACR 50</b>	34/43 (79%)	28/32 (89%)	36/47 (77%)	-
<b>ACR 70</b>	29/43 (67%)	25/32 (78%)	28/46 (61%)	-
<b>ACR 90</b>	-	-	19/46 (41%)	-
<b>ACR 100</b>	-	-	8/45 (18%)	-
<b>Choroba klinicznie nieaktywna</b>	-	-	7/58 (12%)	37%
<b>Remisja choroby</b>	-	-	-	0%
<b>Brak odpowiedzi na leczenie</b>	-	-	7/58 (12%)	-
<b>Poprawa głównych parametrów składowych odpowiedzi ACR</b>				
<b>Liczba zajętych stawów</b>	88%	-	-	-
<b>Liczba stawów z ograniczoną ruchomością, bólem/tkliwością</b>	98%	-	-	-
<b>PGA</b>	70%	-	-	-
<b>Stan ogólny wg pacjenta/opiekuna</b>	67%	-	-	-
<b>CHAQ</b>	58%	-	-	-
<b>Poprawa pozostałych parametrów ocenianych w badaniu</b>				
<b>Liczba opuchniętych stawów</b>	93%	-	-	-
<b>Liczba stawów z ograniczoną ruchomością</b>	43%	-	-	-
<b>Ból</b>	75%	-	-	-
<b>Stężenie CRP</b>	90%	-	-	-
<b>Odsetek pacjentów z całkowitą poprawą poszczególnych parametrów składowych odpowiedzi ACR [% pacjentów]</b>				
<b>Brak zajętych stawów</b>	11/43 (26%)	12/32 (38%)	6/16 (36%)	-
<b>Brak stawów z ograniczoną ruchomością, bólem/tkliwością</b>	22/43 (51%)	20/32 (63%)	16/16 (100%)	-
<b>Brak stawów z ograniczoną ruchomością</b>	7/43 (16%)	7/32 (22%)	4/16 (27%)	-
<b>Pozytywna ocena PGA</b>	7/43 (16%)	9/32 (28)	1/16 (6%)	-
<b>Pozytywna ocena stanu ogólnego wg pacjenta/opiekuna</b>	10/43 (23%)	5/31 (16%)	3/16 (19%)	-
<b>Wynik w skali CHAQ = 0</b>	13/43 (30%)	11/32 (34%)	7/16 (45%)	-
<b>Prawidłowe stężenie CRP</b>	26/43 (60%)	25/32 (78%)	8/16 (50%)	-

Punkt końcowy	Lovell 2000			TREAT (n = 51)
	OI: 2,3 roku	OI: 4 lata	OI: 8 lata	OI: 6–8 mies.
Brak dolegliwości bólowych	8/43 (19%)	7/32 (22%)	4/16 (25%)	-

### 8.2.3.2. Działania niepożądane

W obu odnalezionych badaniach zaprezentowano dane na temat bezpieczeństwa terapii ETA.

W badaniu TREAT w trakcie trwania fazy kontynuacji wystąpiły 3 przypadki ciężkich działań niepożądanych, tj. zapalenie płuc, psychoza (objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki prednizonu) oraz septyczne zapalenie stawów (zdarzenie miało miejsce 2 mies. po zakończeniu terapii). Czterech pacjentów przedwcześnie przerwało terapię ze względu na wystąpienie AE (zaostrzenie nawracającego zakażenia opryszczkowego, zapalenie płuc, 2 przypadki utrzymującego się zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych). Łącznie odnotowano 17 przypadków infekcji wymagającej leczenia systemowego, co odpowiadało 0,57 zdarzeń/pacjenta/rok.

W badaniu Lovell 2000 większość raportowanych zdarzeń miała przebieg łagodny do umiarkowanego. W pierwszym roku trwania fazy otwartej próby wśród pacjentów najczęściej odnotowywano przypadki infekcji górnych dróg oddechowych (1,31 zdarzeń/pacjenta/rok) oraz bóle głowy (0,84 zdarzeń/pacjenta-rok) (Tabela 51). Wyniki te nie różnią się istotnie od częstości zdarzeń raportowanych w czasie randomizowanej fazy badania. W trakcie okresu (mediana 2,3 roku) stwierdzono 9 przypadków ciężkich działań niepożądanych wymagających hospitalizacji, tj.

- zapalenie wyrostka robaczkowego z zapaleniem otrzewnej,
- ospa,
- infekcja tkanek miękkich po zranieniu,
- bóle brzucha i nadbrzusza,
- infekcja rany pooperacyjnej,
- cukrzyca typu I,
- ropień okołozębowy,
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po infekcji wirusem ospy i półpaśca,
- sepsa. [79]

Dwa ostatnie przypadki skutkowały usunięciem pacjentów z badania. Nie raportowano zgonów.

**Tabela 51.**  
Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii ETA w populacji wMIZS

Punkt końcowy	Lovell 2000 (n = 58)
<b>Zapadalność na najczęściej raportowane działania niepożądane (zdarzeń/pacjento-rok)</b>	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1,31
Bóle głowy	0,84

Punkt końcowy	Lovell 2000 (n = 58)
Bóle brzucha	0,36
Zapalenie gardła	0,21
Zakażenia skórne	0,19
Objawy grypopodobne	0,17
Nieżyt nosa	0,17
Nudności	0,15
Zapalenie ucha	0,13
Gorączka	0,11
Przypadkowe urazy	0,11
Wysypka	0,11
Zapalenie spojówek	0,10

W dalszej, długoletniej fazie kontynuacji badania, w ramach której pacjenci otrzymywali leczenie do 8 lat stwierdzono ogółem 39 ciężkich zdarzeń niepożądanych odpowiadających zapadalności na poziomie 0,12 zdarzeń/pacjenta/rok, w tym 9 infekcji wymagających dożylnego podania antybiotyku lub hospitalizacji (0,03 zdarzeń/pacjenta/rok). [81]

#### 8.2.4. Podsumowanie

- Bezpośrednie porównanie inicjacji agresywnej terapii skojarzonej z wykorzystaniem ETA względem PLC wskazuje na:
  - **wyższą skuteczność ETA w odniesieniu do odpowiedzi ACR 70 w krótkim horyzoncie czasowym,**
  - brak istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania.
- Kontynuacja leczenia ETA w porównaniu do odstawienia tej terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, cechuje się:
  - **zmniejszonym ryzykiem i wydłużonym czasem do wystąpienia zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30,**
  - **większym odsetkiem pacjentów z odpowiedzią ACR 30, ACR 50,**
  - **mniejszym ryzykiem nieprawidłowości w oznaczeniach biochemicznych (CRP, OB.),**
  - porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
  - porównywalnym ryzykiem infekcji górnych dróg oddechowych.
- W trakcie trwania długoterminowej terapii ETA odnotowano:
  - **utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów, w tym dla ACR 30 (81–94% pacjentów), ACR 50 (77–89% pacjentów) i dla ACR 70 (61–78% pacjentów),**



- całkowitą redukcję liczby stawów zajętych przez chorobę u 26–38% pacjentów,
- brak dolegliwości bólowych u 19–25% pacjentów,
- prawidłowe stężenie CRP u 50–78% pacjentów,
- średnią zapadalność na zakażenia górnych dróg oddechowych na poziomie 1,31 zdarzeń/pacjenta/rok.

Tabela 52.  
Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ETA względem PLC

Punkty końcowe	TREAT (ocena inicjacji terapii agresywnej ETA)	LoveII 2000 (ocena odstawienia ETA)
Choroba klinicznie nieaktywna	RB = 1,74 [0,90; 3,35]	-
Remisja choroby	RB = 3,07 [0,89; 10,57]	-
Zaostrzenie choroby ACR 30	-	RR = 0,35 [0,18; 0,67]
Czas do zaostrzenia choroby ACR 30	-	Wydłużenie czasu do zaostrzenia (p < 0,001)
ACR 30	-	RB = 2,31 [1,32; 4,06]
ACR 50	-	RB = 3,12 [1,48; 6,56]
ACR 70	RB = 1,62 [1,10; 2,38]	NNT = 5 [3; 914]
Pogorszenie parametrów biochemicznych krwi	-	↓ ryzyka (p ≤ 0,03)
Działania niepożądane ogółem	-	NS
Ciężkie działania niepożądane ogółem	RR = 3,07 [0,13; 73,30]	-
Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania	RR = 3,07 [0,13; 73,30]	-
Zgon	Brak zdarzeń	Brak zdarzeń
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-	Rate ratio = 1,14 [0,43; 0,31]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

## 9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

W ramach uzupełniającego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 7 prac, w tym 5 opublikowanych wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, w których efektywność kliniczną TOC u pacjentów z MIZS oceniano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość przeprowadzono na bardzo małych liczebnie próbach (<30 pacjentów), wyjątek stanowi badanie Alexeeva 2013, w którym obserwacją objęto 75 pacjentów. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 177 pacjentów. W czterech pracach analizowaną populację stanowiły dzieci i młodzież z uMIZS, [86–89] w jednej z prac rekrutowano osoby z wMIZS, w tym również pacjentów z nrMIZS [90], natomiast w dwóch kolejnych włączano jednocześnie chorych z uMIZS oraz wMIZS. [91, 92] Większość badań obejmowała pacjentów wcześniej poddanych standardowej terapii, w tym lekami biologicznymi. Okres obserwacji wahał się od 24 do 104 tygodni, przy czym najczęściej wynosił 48 lub 52 tygodnie. W odnalezionych publikacjach oceniano skuteczność leczenia TOC względem wartości początkowych.

W ramach oceny rzeczywistej praktyki klinicznej skupiono się na punktach końcowych dotyczących: odpowiedzi ACR i jej składowych, przejścia choroby w stan nieaktywny klinicznie; oraz działaniach niepożądanych (Tabela 68).

Wyniki odnalezionych badań wskazują na wysoką efektywność terapii TOC u pacjentów z MIZS leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Odsetek osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 we włączonych pracach wahał się od 66 do 100%. Odpowiedź ACR 90 na końcu okresu obserwacji raportowano w 4 pracach i uzyskano ją u 57 do 80% pacjentów. [86, 88–90] Podsumowanie wyników poszczególnych badań zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.  
Badania oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo TOC u pacjentów z MIZS

Badanie	Metodyka (kraj)	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	OI [tyg.]	Wyniki
Alexeeva 2013 [86]	retro (Rosja)	Pacjenci pediatryczni z uMIZS (75)	TOC w dawce zależnej od masy ciała (8mg/kg pacjenci ≥30 kg; 12mg/kg pacjenci <30 kg) co 2 tyg.  Po 1–2 miesiącach terapii następował 4- tygodniowy interwał.	MTX (w monoterapii lub w skojarzeniu z: CsA, leflunomidem, mykofenolanem mofetylu)  GKS,  inh bitory TNFα,  rytuksymab,  NLPZ	n/a	48	<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <p><b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30/50: 100% ACR 70: 95% ACR 90: 72%</p> <p><b>Składowe ACR:</b> liczba stawów z aktywną chorobą: 0 (0;3)<sup>a</sup> liczba stawów z ograniczoną ruchomością: ↓ (p&lt;0,01) CHAQ-DI: 0,25 (0; 0,5)<sup>a</sup></p> <p><b>Choroba klinicznie nieaktywna [% pacjentów]:</b> 73%</p> <p><b>Remisja [% pacjentów]:</b> 72%</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <p><b>AE [% pacjentów]:</b> Neutropenia: 40% Trombocytopenia: 2% Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 20% Nieżyt żołądka i jelit: 14% Zapalenie jamy nosowej i gardła: 96% Infekcje górnych dróg oddechowych: 74% Zapalenie tkanki łącznej: 4% Opryszczka: 8% Zapalenie płuc: 4%</p> <p><b>Zapadalność (n zdarzeń/pacjenta/rok):</b> Infekcje ogółem: 2,2</p> <p><b>ZAM [% pacjentów]:</b> 1%</p>

Badanie	Metodyka (kraj)	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	OI [tyg.]	Wyniki
<b>Bustabad 2013 [91]</b>	retro (Hiszpania)	Pacjenci pediatryczni z <b>uMIZS</b> lub <b>wMIZS</b> , po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MTX lub inhibitorami TNF $\alpha$ i abataceptem <b>(14)</b>	TOC w dawce zależnej od masy ciała u pacjentów z uMIZS (8mg/kg pacjenci $\geq 30$ kg; 12mg/kg pacjenci $< 30$ kg) co 2 tyg Oraz niezależnie od masy ciała u pacjentów z wMIZS (8 mg/kg) co 2 tyg.	GKS MTX Terapia biologiczna	n/a	24	<p><b>Analiza skuteczności</b> <b>Składowe ACR [redukcja procentowa]:</b> liczba stawów opuchniętych: -85,7% (uMIZS) liczba stawów opuchniętych: -79,7% (wMIZS)</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Infekcje ogółem: 20%</p>
<b>Horneff 2013 [87]</b>	Rejestr (Niemcy)	Pacjenci pediatryczni z <b>uMIZS</b> <b>(29)</b>	TOC	DMARDS Terapia biologiczna	n/a	64	<p><b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30: 66% ACR 50: 66% ACR 70 : 45%</p> <p><b>Składowe ACR [redukcja procentowa]:</b> liczba stawów z aktywną chorobą: -78% liczba stawów opuchniętych: -91% CHAQ-DI: -55% PGA: -54% Stan ogólny wg pacjenta: -54% OB: -79% Poziom CRP: -96%</p> <p><b>Choroba klinicznie nieaktywna [% pacjentów]:</b> 38%</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [liczba zdarzeń]:</b> Ogółem: 23 Infekcje klinicznie istotne: 3 SAE: 3 ZAM: 2</p>

Badanie	Metodyka (kraj)	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	OI [tyg.]	Wyniki
							<p><b>Analiza skuteczności</b></p> <p><b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b>            ACR 30: 100%            ACR 50: 94,1%            ACR 70 : 88,2%            ACR 90: 64,7%</p> <p><b>Składowe ACR:</b>            liczba stawów z aktywną chorobą: 1,0 [0–10]<sup>b</sup>            liczba stawów z ograniczoną ruchomością: 2,0 [0-21]<sup>b</sup>            CHAQ-DI: 0,13 [0-2,50]<sup>b</sup>            PGA: 9,0 [0-30]<sup>b</sup>            Stan ogólny wg pacjenta: 5,0 [0-58]<sup>b</sup></p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p> <p><b>AE [% pacjentów]:</b>            Ogółem: 100%            Zapalenie jamy nosowej i gardła: 47,4%            Infekcje górnych dróg oddechowych: 47,4%            Ugryzienia przez owady: 21,1%            Nieżyt żołądka i jelit: 21,1%            Zapalenie gardła: 15,8%            Ból brzucha: 15,8%            Biegunka: 15,8%            Zapalenie jamy ustnej: 15,8%</p> <p><b>AE prowadzące do wycofania z badania [% pacjentów]: 0%</b></p> <p><b>SAE wymagające hospitalizacji [% pacjentów]: 24%</b></p>
Imagawa 2012 [90]	pro (Japonia)	Pacjenci pediatryczni z wMIZS, nrMIZS (17)	TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg.	GKS, DMARDs Leki immunosupresyjne	Niedozwolone stosowanie inh bitorów TNFα oraz innych DMARD	48	

Badanie	Metodyka (kraj)	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	OI [tyg.]	Wyniki
<b>Nikishina 2012 [88]</b>	retro (Rosja)	Pacjenci pediatryczni z <b>uMIZS</b> , po niepowodzeniu wcześniejszej terapii  (23)	TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg.	MTX CsA Leflunomid Inhibitory TNF $\alpha$ Rytuksymab	MTX GKS NLPZ	104	<p><b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR w 52 tyg. [% pacjentów]:</b> 2. ACR 30: 100% ACR 50: 100% ACR 70 : 70% ACR 90: 30%</p> <p><b>Odpowiedź ACR w 104 tyg. [% pacjentów]:</b> ACR 30: 100% ACR 50: 100% ACR 70: 100% ACR 90: 80%</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Neutropenia: 7%</p> <p><b>Niespodziewane AE [% pacjentów]:</b> ostra pokrzywka w trakcie podawania TOC: 7% obrzęk Quinckego w trakcie podawania TOC: 4% przejściowy ból gardła po podaniu TOC: 13% nagle, przejściowe zaostrzenie stanu choroby po podaniu TOC: 13% nadmierny wzrost masy ciała: 7%</p>
<b>Pontikaki 2011 [92]</b>	retro (Włochy)	Pacjenci pediatryczni z <b>uMIZS, nrMIZS</b> po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MTX, inhibitorami TNF $\alpha$ oraz anakinrą i rytuksymabem  (12)	TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg.	MTX Inhibitory TNF $\alpha$ Anakinra Rytuksymab	$\pm$ MTX	n/a	<p><b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30 : 75%</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Ogółem: 33% dreszcze z bólem stawów i osłabieniem: 8% nawracające infekcje: 8% neutropenia: 8% tachykardia: 8% SAE: 0%</p>



Badanie	Metodyka (kraj)	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	OI [tyg.]	Wyniki
<b>Quartier Dit Maire 2009 [89]</b>	retro (Francja)	Pacjenci pediatryczni z <b>uMIZS</b> (7)	TOC w dawce 8 mg/kg co 2 tyg.	Terapia biologiczna	±MTX	52	<p><b>Analiza skuteczności</b> Odpowiedź ACR [% pacjentów]: ACR 90 : 57%</p> <p><b>Analiza bezpieczeństwa</b> AE [liczba zdarzeń]: Nudności: 2 Neutropenia: 1</p>

a) Mediana (rozkład międzykwartyłowy);

b) Mediana [zakres].

retro – retrospektywny kierunek obserwacji; pro – prospektywny kierunek obserwacji.

## 10. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatów RoActemra/Actemra®, Enbrel® i Humira®. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

### 10.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono 19 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa i jakości produktów leczniczych RoActemra/Actemra®, Enbrel® i Humira®.

#### 10.1.1. RoActemra/Actemra® (tocilizumab)

Komunikaty, opublikowane na stronach URPL i FDA, wydano w związku z doniesieniami o ryzyku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, która prowadzić może do zgonu pacjenta. Podkreślono w nich, iż personel medyczny powinien zwracać szczególną uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości, które mogą wystąpić w czasie podawania oraz po podaniu leku TOC, nawet u pacjentów, u których wcześniejsze podania leku nie powodowały żadnych działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie przerwać i na stałe odstawić podawanie TOC. Opisany przypadek śmiertelny dotyczył starszego pacjenta leczonego na reumatoidalne zapalenie stawów, u którego ciężka reakcja anafilaktyczna wystąpiła w trakcie podawania czwartego wlewu TOC. Treść charakterystyki produktu leczniczego została uaktualniona o powyższą informację. [93, 94]

Na stronie FDA odnaleziono dodatkowo informację, iż na ulotce/opakowaniu leku Actemra® zostało umieszczone specjalne ostrzeżenie (*black box warning*) uprzedzające, że stosowanie leku może być przyczyną wystąpienia ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych), które prowadzić mogą do hospitalizacji, a nawet śmierci pacjenta. W przypadku wystąpienia u pacjenta poważnej infekcji zaleca się przerwanie terapii, natomiast jeszcze przed samym rozpoczęciem terapii należy obowiązkowo wykonać testy na utajoną infekcję gruźliczą.

Odnaleziono również dokumenty z 2013 roku, w których FDA informuje o uzupełnieniu treści ulotki informacyjnej o ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi oraz zwiększenia wartości parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów pediatrycznych leczonych na MIZS. W dokumencie podkreślono także, że pacjenci pediatryczni rozpoczynający terapię TOC powinni być wcześniej zaszczepieni na wszystkie jednostki chorobowe zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. [95, 96]

Na stronie MHRA odnaleziono natomiast informację, iż w styczniu 2013 roku produkt leczniczy RoActemra/Actemra® został usunięty z listy leków objętych szczególnym nadzorem (*Black Triangle Scheme*), którym objęty był od września 2009 roku, jako preparat zawierający nową substancję czynną, dla której dane dotyczące długotrwałego stosowania były ograniczone. [97, 98]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet odnaleziono 8 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym tocilizumabem, etanerceptem i adalimumabem w populacji MIZS.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań (Tabela 69).

Tabela 69.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Badania wtórne	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wnioski autorów
<b>Decelle 2012 [112]</b>	TOC vs PLC	<p><b>Populacja docelowa:</b> MIZS</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Clinical Trials oraz referencje włączonych badań (XII 2011)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 5 (2 RCT)</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> n/a</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Odnalezione badania kliniczne wskazują na wysoką skuteczność TOC względem PLC odnośnie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR 30–70 u chorych z uMIZS wcześniej leczonych innymi DMARDs (w tym biologicznymi). TOC to preparat dobrze tolerowany o udowodnionej skuteczności w 52-tygodniowych horyzoncie czasowym.</p>
<b>Gartlehner 2011 [113]</b>	TOC, ETA, infliximab	<p><b>Populacja docelowa:</b> MIZS</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/badania obserwacyjne/opisy przypadków opublikowane w wersji pełnotekstowej</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, IPA, CDER (1990–VIII 2006)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 15 publikacji (1 RCT)</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> n/a</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zebrane dane były niewystarczające, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat bilansu zagrożeń i korzyści terapii biologicznymi DMARDs wśród pacjentów z MIZS.</p>

Badania wtórne	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wnioski autorów
<b>Kemper 2012 [114]</b>	<b>DMARDs biologiczne</b> (TOC, ETA, ADA, anakinra, abatacept, infliximab); <b>DMARDs niebiologiczne</b> (MTX, leflunomid, azatiopryna, pochodne chininy, sulfasalazyna, penicylamina); <b>IVIG</b>	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/opisy przypadków/listy opublikowane w języku angielskim  <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE (1966–XII 2010), EMBASE (1947–XII 2010)  <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 156 publikacji <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Niewielka ilość dostępnych wyników nie pozwala na przeprowadzenie pełnej oceny efektywności, przy czym dane wskazują, iż wykorzystanie w terapii MIZS preparatów DMARDs (zarówno biologicznych, jak i tradycyjnych) znacząco poprawia stan zdrowia pacjenta. Ograniczone dane wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworów u pacjentów leczonych DMARDs jest niskie.
<b>Otten 2012 [115]</b>	TOC, ETA, ADA, anakinra, canakinumab, vs PLC	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE, Central (I 2012)  <b>Analiza danych:</b> Ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa lub zaostrenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 11 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 439 (wMIZS), 220 (uMIZS) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Przeprowadzone porównania pośrednie nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, niezależnie od typu MIZS.
<b>Sawyer 2013 [116]</b>	TOC, ETA, ADA, infliximab, anakinra, abatacept	<b>Populacja docelowa:</b> wMIZS  <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT  <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> n/a  <b>Analiza danych:</b> Ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ACR</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 5 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W leczeniu wMIZS interwencje TOC i ADA (w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z MTX) charakteryzują się podobną skutecznością kliniczną. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze fakt, iż faza kontrolowanego odstawienia leku w badaniach dla TOC była krótsza.



Badania wtórne	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wnioski autorów
Schoels 2012 [117]	TOC vs PLC	<p><b>Populacja docelowa:</b> uMIZS</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Cochrane, abstrakty na stronach EULAR, ACR oraz Clinical Trials i NIH (I 2012)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 2 RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 168</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> TOC to skuteczny i bezpieczny lek biologiczny. Jego skuteczność odnosi się zarówno aspektów klinicznych i funkcjonalnych choroby uMIZS.</p>
Thaler 2012 [118]	TOC, ETA, ADA, infliximab, abatacept vs dowolny komparator	<p><b>Populacja docelowa:</b> MIZS</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE, CINAHL, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (X 2011)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 5 RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 471</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W odnalezionych badaniach, istotnie statystycznie mniejsza grupa pacjentów, spośród leczonych biologicznymi DMARDs (20–37%) doświadczała zaostrzenia choroby w porównaniu do osób, u których przerwano aktywną terapię (53–83%).</p>
Ungar 2013 [119]	ETA, ADA, infliximab, anakinra, abatacept, rituximab	<p><b>Populacja docelowa:</b> wMIZS; pacjenci wcześniej leczeni DMARDs</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/badania obserwacyjne/opracowania wtórne; opublikowane w postaci pełnotekstowej</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> (XII 2011)</p> <p><b>Analiza danych:</b> Jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa lub zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30,</li> <li>• Remisja choroby,</li> <li>• Choroba nieaktywna</li> <li>• Wycofanie z badania.</li> </ul>	<p><b>Liczba badań włączonych:</b> 35 (6 RCT, 2 nRCT, 27 inne)</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 5864</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia lekami biologicznymi pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u pacjentów, u których terapia standardowa nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Potrzebne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego podawania biologicznych DMARDs. Dane z rejestrów, dotyczące terapii ETA, pokazują że długoterminowe leczenie preparatem jest bezpieczne.</p>

## 12. WNIOSKI KOŃCOWE

### 12.1. Tocilizumab w terapii uMIZS

Spośród ocenianych technologii TOC stanowi jedyną dostępną w Polsce terapię biologiczną o udowodnionej skuteczności u pacjentów z uMIZS. Na podstawie dwóch odnalezionych badań RCT o wysokiej wiarygodności wykazano, iż TOC jest technologią wysoce skuteczną w indukcji i utrzymaniu poprawy klinicznie istotnych parametrów choroby poprzez redukcję zarówno nasilenia objawów stawowych, jak również symptomów ogólnoustrojowych. Ponadto u znacznej większości (99%) pacjentów rozpoczynających terapię TOC obserwowano normalizację wskaźników zapalnych (OB), co świadczy o wysokim potencjale przeciwzapalnym leku. W warunkach eksperymentalnych nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu częstości wystąpienia działań niepożądanych, w tym również zdarzeń o ciężkim przebiegu. Częstość występowania infekcji ogółem, w tym ciężkich, była porównywalna w grupie TOC oraz PLC.

Wyniki kontynuacji badań RCT wskazują, iż w dłuższym okresie obserwacji TOC pozwala na uzyskanie i utrzymanie mierzalnej poprawy ocenianej wg ACR u niemal wszystkich pacjentów, a u większości z nich redukuje również objawy uogólnione, tj. gorączkę. W efekcie w rocznym horyzoncie czasowym u niemal 30% pacjentów choroba przyjmowała postać nieaktywną klinicznie, a ponad połowa mogła całkowicie zaprzestać stosowania GKS. W perspektywie długookresowej częstość działań niepożądanych, w tym zdarzeń o ciężkim przebiegu, wydaje się pozostawać na stałym poziomie.

Wyniki badań obserwacyjnych są zbieżne z rezultatami uzyskanymi w ramach badań eksperymentalnych i potwierdzają wysoką efektywność terapii TOC w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wynikami niniejszego opracowania i wskazują na potwierdzoną klinicznie, wysoką skuteczność TOC w odniesieniu do odpowiedzi ACR 30-70 u chorych wcześniej leczonych przy użyciu DMARD. Tocilizumab wykazał porównywalną skuteczność do anakinry i canakinumabu w odniesieniu do odpowiedzi ACR 30 u pacjentów z uMIZS.

### 12.2. Tocilizumab w terapii wMIZS

Dostępne dowody naukowe wskazują, iż w populacji pacjentów z wielostawowym przebiegiem MIZS, tj. chorych z MIZS o początku wielostawowym oraz postacią skąpostawową-rozszerzającą choroby, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie TOC, kontynuacja tej terapii istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotów i pogorszenia choroby w porównaniu do zaprzestania terapii. Ponadto kontynuacja terapii TOC pozwala na uzyskanie wysokiej, nawet 90-procentowej poprawy objawów MIZS o

wysokim znaczeniu klinicznym według definicji ACR 90. TOC w populacji o przebiegu wielostawowym MIZS cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu do osób otrzymujących PLC. Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykonana na podstawie kontynuacji badania RCT wskazuje, iż większość działań niepożądanych, do których dochodzi w trakcie przedłużonego podawania leku, ma charakter łagodny lub umiarkowany.

Wyniki badań obserwacyjnych są zbieżne z rezultatami uzyskanymi w ramach badań eksperymentalnych i potwierdzają wysoką efektywność terapii TOC w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż skuteczność TOC w zapobieganiu pogorszenia objawów MIZS nie różni się istotnie statystycznie od skuteczności ADA. TOC wykazuje również porównywalną do ADA skuteczność w odniesieniu do poprawy objawów chorobowych zdefiniowanych wg ACR 30, ACR50, ACR 70 i ACR 90. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa.

W badaniach RCT wykazano również skuteczność ETA względem PLC, jednakże ze względu na heterogeniczność pomiędzy badaniami dla ETA oraz badaniem dla TOC, porównanie pośrednie nie było możliwe, aczkolwiek zestawienie uzyskanych wyników nie daje podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy TOC i ETA w efektywności czy bezpieczeństwie.

## 13. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej było określenie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w dwóch subpopulacjach pacjentów z MIZS, tj. pacjentów z chorobą o początku uogólnionym (uMIZS) oraz chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym choroby (wMIZS), w tym u chorych z nrMIZS. Do porównania wybrano aktywne komparatory dostępne dla pacjenta w warunkach polskich i w obu analizowanych subpopulacjach były to etanercept oraz adalimumab. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny wykonany zgodnie z zaleceniami The Cochrane Collaboration [71], aktualnymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM [58] oraz zgodnie z minimalnymi wymogami dla analiz oceny technologii medycznych określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. [120] Przeszukaniem systematycznym objęto najważniejsze bazy informacji medycznej (Medline, EMBASE, The Cochrane Library), jak również strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką reumatologiczną oraz rejestrów badań klinicznych.

Dla populacji pacjentów z MIZS o początku uogólnionym odnaleziono dwa RCT oceniające TOC w porównaniu z PLC w różniących się etnicznie populacjach oraz według odmiennych założeń metodycznych. [74, 76] Pierwsza z prac przeprowadzona została głównie na populacji rasy kaukaskiej i oceniała efektywność kliniczną inicjacji TOC w porównaniu z PLC [76], podczas gdy drugie badanie ukierunkowane zostało na ocenę korzyści wynikających z kontynuacji terapii TOC w porównaniu z jej odstawieniem i przeprowadzone zostało na populacji japońskiej. [74] Ze względu na odmienne założenia metodyczne przeprowadzenie kumulacji ilościowej obu badań uznano za nieuzasadnione, natomiast wnioski uzyskane na podstawie obu odnalezionych dowodów naukowych są spójne i wskazują, iż TOC stanowi interwencję o wysokiej efektywności klinicznej, pozwalającą na uzyskanie klinicznie istotnej poprawy parametrów choroby w przeciągu kilku do kilkunastu tygodni od inicjacji leczenia, a kontynuacja terapii TOC pozwala na utrzymanie wcześniej uzyskanej poprawy stanu zdrowia i zapobiega nawrotom choroby. Dostępne są również dane z faz kontynuacji badań klinicznych potwierdzających skuteczność TOC w dłuższym horyzoncie czasowym. W ocenie bezpieczeństwa w grupie osób rozpoczynających terapię TOC wykazano większy odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych oraz infekcji. Z drugiej jednak strony równoległa analiza częstości wymienionych zdarzeń w przeliczeniu na liczbę pacjento-lat nie wykazała różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wymienionych punktów końcowych.

Analiza rozwiązań refundacyjnych obowiązujących w Polsce wykazała, iż pacjenci z uMIZS bez względu na charakter dominujących objawów chorobowych (stawowe lub ogólnoustrojowe) mogą otrzymywać inhibitory TNF- $\alpha$  (adalimumab lub etanercept) w ramach istniejącego programu lekowego. [120] Jak dotąd żaden z wymienionych antagonistów TNF- $\alpha$  nie został dopuszczony do obrotu w leczeniu pacjentów z uMIZS, w związku z czym ich stosowanie odbywa się poza aktualnymi wskazaniami rejestracyjnymi. [REDACTED]

[REDACTED]

Reasumując, TOC spośród ocenianych technologii stanowi jedyną opcję terapeutyczną dostępną w Polsce z aktualnymi wskazaniami oraz o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z uMIZS. Wyniki niniejszego opracowania są zbieżne z dotychczasowymi doniesieniami na podstawie przeglądów systematycznych literatury naukowej. Schoels et al. 2013 na podstawie wyników badań TENDER oraz Yokota 2008 wykazał wysoką skuteczność TOC u pacjentów z uMIZS. [117] [REDACTED]

[REDACTED]

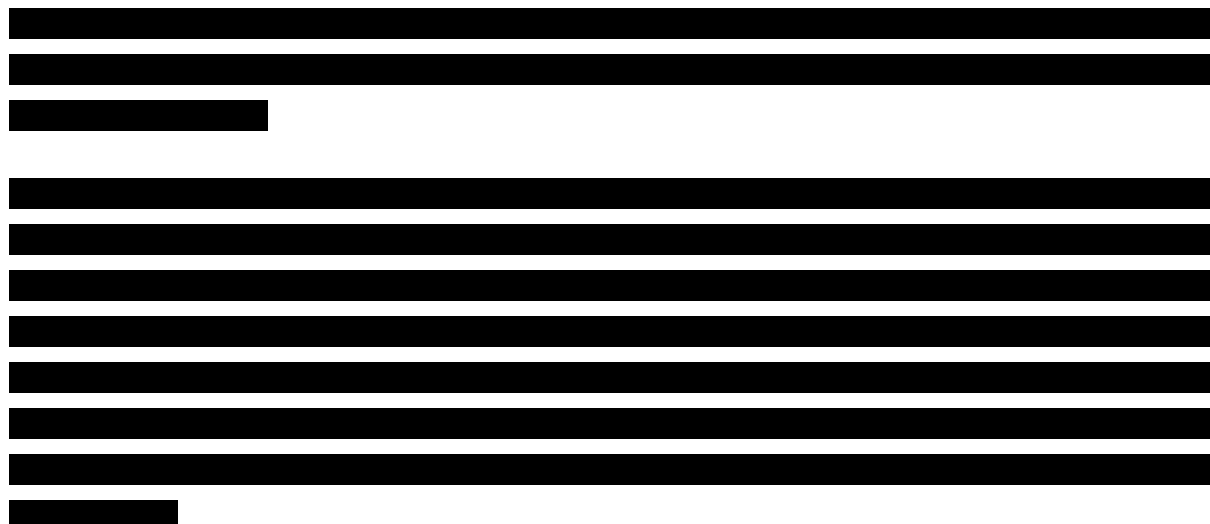
W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 badania randomizowane o wysokiej wiarygodności przeprowadzone w populacji pacjentów z wMIZS, w tym trzy zaprojektowane do oceny korzyści klinicznej wynikającej z kontynuacji leczenia biologicznego u pacjentów, którzy wcześniej uzyskali odpowiedź na leczenie, [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Dane dotyczące długookresowej skuteczności leczenia biologicznego u chorych z MIZS są ograniczone. [119] W ramach niniejszego opracowania przedstawione zostały najnowsze wyniki długookresowych kontynuacji randomizowanych badań klinicznych, które wskazujących na wysoki odsetek osób uzyskujących i utrzymujących efekty kliniczne badanej interwencji w dłuższym horyzoncie czasowym. [44, 75–78] TOC ponadto wydaje się charakteryzować akceptowalnym profilem bezpieczeństwa pomimo długookresowego stosowania. Większość działań niepożądanych odnotowanych w fazach kontynuacji miała łagodny charakter, natomiast ciężkie działania niepożądane, dotyczyły głównie zdarzeń związanych z infekcjami i zakażeniami. Analogiczny profil bezpieczeństwa obserwowano w przypadku inhibitorów TNF- $\alpha$ .

Podsumowując, TOC jest lekiem o udowodnionej efektywności klinicznej zarówno w populacji uMIZS, jak również u pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS, w tym także u osób z postacią nielicznostawową rozszerzającą. TOC stanowi ponadto jedyną dostępną w warunkach polskich terapię biologiczną o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z uMIZS.

## 14. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]



## 15. SPISY

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	17
Tabela 2.	Klasyfikacja MIZS według ILAR [1].....	19
Tabela 3.	Zachorowalność i chorobowość na MIZS – dane polskie.....	21
Tabela 4.	Zachorowalność i chorobowość na MIZS – dane światowe .....	22
Tabela 5.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w MIZS .....	35
Tabela 6.	Rekomendacje wydane przez wybrane agencje HTA dotyczące stosowania leku Roactemra® .....	47
Tabela 7.	DMARDs dostępne w Polsce .....	48
Tabela 8.	Podsumowanie uzasadnienia wyboru komparatorów do celów analizy klinicznej.....	53
Tabela 9.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania .....	63
Tabela 10.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla TOC vs PLC w populacji uMIZS .....	73
Tabela 11.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla TOC vs PLC w populacji wMIZS .....	76
Tabela 12.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla ETA vs PLC w populacji wMIZS .....	80
Tabela 13.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla ADA vs PLC w populacji wMIZS .....	83
Tabela 14.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	85
Tabela 15.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy w zakresie metodyki.....	86
Tabela 16.	Ocena homogeniczności badań włączonych do analizy na podstawie wyników uzyskanych w grupach kontrolnych .....	88
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR 30 bez gorączki w populacji uMIZS .....	91
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR w populacji uMIZS .....	92
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji uMIZS .....	92
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy objawów uogólnionych MIZS w populacji uMIZS .....	93
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy wyników laboratoryjnych – dychotomiczne punkty końcowe w populacji uMIZS .....	93
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS .....	94
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do częstości działań niepożądanych w populacji uMIZS.....	95
Tabela 24.	Wyniki analizy efektywności klinicznej TOC w 6-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji uMIZS.....	95
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS .....	96
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do czasu do przedwczesnego wycofania z fazy randomizowanej w populacji uMIZS.....	96
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR i poziomu CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS.....	97
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS.....	97
Tabela 29.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS.....	98

Tabela 30.	Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS .....	100
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania TOC vs PLC w populacji uMIZS .....	102
Tabela 32.	Wyniki analizy efektywności klinicznej TOC w 16-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS .....	105
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS .....	106
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS .....	106
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji wMIZS .....	107
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną w populacji wMIZS .....	107
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odczuwanego bólu w skali VAS w populacji wMIZS .....	107
Tabela 38.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do działań niepożądanych w populacji wMIZS .....	108
Tabela 39.	Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji wMIZS .....	110
Tabela 40.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania TOC względem PLC w populacji wMIZS .....	111
Tabela 41.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną w populacji wMIZS .....	112
Tabela 42.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do remisji choroby w populacji wMIZS .....	113
Tabela 43.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA vs PLC w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR 70 w populacji wMIZS .....	113
Tabela 44.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w populacji wMIZS .....	114
Tabela 45.	Wyniki analizy efektywności klinicznej ETA w 12-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS .....	114
Tabela 46.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS .....	115
Tabela 47.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do czasu do zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS .....	115
Tabela 48.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS .....	116
Tabela 49.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ETA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do częstości zdarzeń w populacji wMIZS .....	117
Tabela 50.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii ETA w populacji wMIZS .....	118
Tabela 51.	Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii ETA w populacji wMIZS .....	119
Tabela 52.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ETA względem PLC .....	121
Tabela 53.	Wyniki analizy efektywności klinicznej ADA w 16-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS .....	122
Tabela 54.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS .....	122
Tabela 55.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do czasu do zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS .....	123
Tabela 56.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS .....	123
Tabela 57.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR 30 w populacji wMIZS .....	124
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do poprawy wyników laboratoryjnych w populacji wMIZS .....	124

Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania kontynuacji ADA względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do działań niepożądanych w populacji wMIZS .....	125
Tabela 60.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii ADA w populacji wMIZS .....	126
Tabela 61.	Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii ADA w populacji wMIZS.....	126
Tabela 62.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ADA względem PLC w populacji wMIZS .....	128
Tabela 63.	Wyniki porównania pośredniego tocilizumabu z adalimumabem w odniesieniu do szansy wystąpienia zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 – pierwszorzędowy punkt końcowy .....	129
Tabela 64.	Wyniki analizy wrażliwości odnośnie do stosowania MTX dla porównania pośredniego tocilizumabu z adalimumabem w odniesieniu do szansy wystąpienia zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30.....	129
Tabela 65.	Wyniki porównania pośredniego tocilizumabu z adalimumabem w odniesieniu do odpowiedzi wg ACR.....	130
Tabela 66.	Wyniki analizy wrażliwości odnośnie do stosowania MTX dla porównania pośredniego tocilizumabu z adalimumabem w odniesieniu do odpowiedzi wg ACR .....	130
Tabela 67.	Wyniki porównania pośredniego tocilizumabu z adalimumabem w odniesieniu do działań niepożądanych .....	131
Tabela 68.	Badania oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo TOC u pacjentów z MIZS.....	133
Tabela 69.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	143
Tabela 70.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed) .....	163
Tabela 71.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	165
Tabela 72.	Wyniki wyszukiwania w CENTRAL.....	167
Tabela 73.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką reumatologiczną .....	168
Tabela 74.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	169
Tabela 75.	Badania wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczeń .....	178
Tabela 76.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	187
Rysunek 1.	Schematyczna reprezentacja postępowania terapeutycznego u chorych z wMIZS wg ACR .....	39
Rysunek 2.	Schematyczna reprezentacja postępowania terapeutycznego u chorych z uMIZS z dominacją objawów stawowych (A) oraz dominacją objawów narządowych (B) wg ACR.....	41
Rysunek 3.	Schemat postępowania w leczeniu MIZS według wytycznych GKJR.....	43
Rysunek 4.	Schemat postępowania w leczeniu MIZS według wytycznych SPR.....	45
Rysunek 5.	Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	70
Rysunek 6.	Schematyczna reprezentacja przepływu pacjentów w badaniu TREAT 2012 .....	78

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, i in. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31(2):390–392.
2. Romicka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy Medyczne*. 2010; 7:189–193.
3. Smolewska E. Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Niepełnosprawność - zagadnienia, problemy, rozwiązania*. 2012; 2(3):5–18.
4. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, i in. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(6):1974–1984.
5. Juvenile arthritis in Australia. Australian Institute of Health and Welfare <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442459864>.
6. Romicka A, Rostropowicz-Denisiewicz K. *Zarys reumatologii wieku rozwojowego*. 2010.
7. Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. *Reumatologia*. 2005; 43(5):265–273.
8. Zygmunt A, Biernacka-Zielinska M, Brózik H, i in. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży makroregionu łódzkiego. *Pediatrica Polska*. 2005; 81(11):995–1001.
9. Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J, i in. „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. *Reumatologia*. 2011; 49(1):10–15.
10. Protokół nr 55 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 4 września 2013 roku. [http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol\\_nr\\_55.pdf](http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_55.pdf).
11. Symmons DP, Jones M, Osborne J, i in. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register (abstrakt). *The Journal of rheumatology*. 1996; 23(11):1975–1980.
12. Von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, i in. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60(10):940–945.
13. Danner S, Sordet C, Terzic J, i in. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33(7):1377–1381.
14. Berntson L, Gäre BA, Fasth A, i in. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *The Journal of Rheumatology*. 2003; 30(10):2275–2282.
15. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, i in. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis and rheumatism*. 1996; 39(8):1385–1390.
16. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, i in. Wytyczne PTR. *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia*. 2012; 50(2):142–161.
17. Pahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2008; 6:11.
18. Pahalad S, O'Brien E, Fraser AM, i in. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2004; 50(12):4022–4027.
19. Rutkowska-Sak L, Tuskiewicz-Misztal E, Brózik H, i in. Standardy leczenia Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2009; 47(3):111–115.
20. Wojewoda E. Czynniki genetyczne w patogenezie i współwystępowaniu chorób autoimmunologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem chorób reumatycznych wieku dziecięcego. *Reumatologia*. 2009; 47(1):39–43.
21. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, i in. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis & Rheumatism*. 1999; 42(9):1843–1853.
22. Musiej-Nowakowska E, Mączyńska-Rusiniak B. HLA klasy I i II u chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku choroby. *Reumatologia*. 2008; 46(5):266–271.
23. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 2009; 23(5):599–608.

24. Hahn Y-S, Kim J-G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean Journal of Pediatrics*. 2010; 53(11):921–930.
25. De Benedetti F, Pignatti P, Gerloni V, i in. Differences in synovial fluid cytokine levels between juvenile and adult rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1997; 24(7):1403–1409.
26. Romanovsky AA, Almeida MC, Aronoff DM, i in. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*. 2005; 10:2193–2216.
27. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, i in. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1991; 34(9):1158–1163.
28. Romicka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Przewodnik Lekarza*. 2001; 4(12):35–38.
29. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. *Reumatologia*. 46(1):21–26.
30. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology*. 2002; 41(12):1428–1435.
31. Hull RG. Outcome in juvenile arthritis (abstrakt). *British journal of rheumatology*. 1988; 27 Suppl 1:66–71.
32. Smolewska E, Brózik H, Kierzkowska B. Zespół aktywacji makrofagów z wczesnym nawrotem u 16-letniej pacjentki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Acta Haematologica Polonica*. 2004; 35(4):
33. Nádia EA, Carvalho JF, Bonfá E, i in. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2009; 11(10):635–636.
34. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, i in. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2009; 5(11):616–626.
35. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, i in. Wytyczne ACR. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis care & research*. 2011; 63(4):465–482.
36. Santos MJ, Canhão H, Conde M, i in. Wytyczne SPR. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis—December 2011 update. *Acta reumatológica portuguesa*. 2012; 37(1):48–68.
37. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, i in. Wytyczne GKJR. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2012; 142(2):176–193.
38. Minister Zdrowia. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537> (2.9.2013).
39. ChPL Adalimumab. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
40. ChPL Etanercept. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
41. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, i in. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1997; 40(7):1202–1209.
42. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, i in. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000; 342(11):763–769.
43. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, i in. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(8):810–820.
44. De Benedetti F. RESEARCH REPORT NO. 1045083. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Hoffmann-La Roche.
45. Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: A secondary analysis of clinical trial data from children with Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 60(12):3776–3783.
46. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, i in. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(7):929–936.
47. Sherry D. Juvenile Idiopathic Arthritis. <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview> (4.9.2013).

48. Flatø B, Lien G, Smerdel A, i in. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years (abstrakt). *The Journal of rheumatology*. 2003; 30(2):386–393.
49. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, i in. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*. 2012; 64(7):1001–1010.
50. Wytyczne RACGP. Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. RACGP [http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp\\_jia\\_guideline.pdf](http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_jia_guideline.pdf).
51. Press Announcements - FDA approves Actemra to treat rare form of juvenile arthritis. WebContent, <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm> (14.10.2013).
52. Rekomendacja AOTM. Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie. AOTM [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS\\_MIZS\\_kwalifikacja/RP\\_93\\_2011\\_rzs\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf).
53. Rekomendacja NICE. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. NICE <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13627/57489/57489.pdf>.
54. Rekomendacja NHS Scotland. Tocilizumab. NHS Scotland [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab\\_RoActemra\\_FINAL\\_Jan\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf).
55. Rekomendacja HAS Tocilizumab. HAS [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/roactemra\\_ct\\_11877.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/roactemra_ct_11877.pdf).
56. Rekomendacja CADTH. TOCILIZUMAB (Actemra — Hoffmann-La Roche) New Indication: Arthritis, Systemic Juvenile Idiopathic. CADTH [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Actemra-sJIA\\_July-23-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-sJIA_July-23-12_e.pdf).
57. Ageing AGD of H and. Rekomendacje PBAC. November 2011 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Australian Government Department of Health and Ageing [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/866C51B1384FA725CA25799D0079512B/\\$File/Tocilizumab%20ACTEMRA%20Roche%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/866C51B1384FA725CA25799D0079512B/$File/Tocilizumab%20ACTEMRA%20Roche%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf) (30.8.2013).
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
59. Konsultacja z ekspertem z zakresu reumatologii dziecięcej przeprowadzona w dniu 18 września 2013 roku.
60. ChPL IVIG (Gammagard). [http://www.pfm.pl/indeks\\_lekow/lek/surowice-odpornosciowe-i-immunoglobuliny/gammagardsupsup-sd/J06/3420](http://www.pfm.pl/indeks_lekow/lek/surowice-odpornosciowe-i-immunoglobuliny/gammagardsupsup-sd/J06/3420).
61. ChPL IVIG (Kiovig). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000628/WC500043416.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000628/WC500043416.pdf).
62. ChPL IVIG (Pentaglobin). <http://www.drogapozdrowie.pl/leki/l.1565.PENTAGLOBIN.html>.
63. ChPL IVIG (Privigen). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000831/WC500043077.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000831/WC500043077.pdf).
64. ChPL IVIG (Flebogamma DIF ). [http://www.pfm.pl/indeks\\_lekow/lek/surowice-odpornosciowe-i-immunoglobuliny/flebogamma-dif/J06/11842](http://www.pfm.pl/indeks_lekow/lek/surowice-odpornosciowe-i-immunoglobuliny/flebogamma-dif/J06/11842).
65. ChPL IVIG (Ig Vena). [http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fzamowienia.co.bydgoszcz.pl%2Fzobacz\\_plik.php%3Fplik\\_id%3D7607&ei=JsxUtCIEYSmhAeEqIDwDQ&usg=AFQjCNHAz5xSddHvMu6jZnbFbMHwhQCQbA&bvm=bv.52109249,d.ZG4](http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fzamowienia.co.bydgoszcz.pl%2Fzobacz_plik.php%3Fplik_id%3D7607&ei=JsxUtCIEYSmhAeEqIDwDQ&usg=AFQjCNHAz5xSddHvMu6jZnbFbMHwhQCQbA&bvm=bv.52109249,d.ZG4).
66. ChPL IVIG (Sanoglobulin). [http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin\\_P\\_SPC\\_z\\_data\\_24\\_01\\_2012.pdf](http://www.imed.com.pl/file/Sandoglobulin_P_SPC_z_data_24_01_2012.pdf).
67. ChPL IVIG (Octagam). <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24831/SPC/Octagam+10/>.
68. ChPL IVIG (Gamunex). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25228/SPC/Gamunex+10/>.
69. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, i in. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *The Journal of rheumatology*. 1994; 21(12):2353–2358.
70. ChPL Tocilizumab. [http://www.roche.pl/portal/synergy/static/file/synergy/alfproxy/download/1414-dab5b523fe9f11dea435ebee22c691d/last/roactemra\\_.pdf](http://www.roche.pl/portal/synergy/static/file/synergy/alfproxy/download/1414-dab5b523fe9f11dea435ebee22c691d/last/roactemra_.pdf).
71. Higgins JP, Green S (red). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2009.
72. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, i in. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(6):683–691.
73. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
74. Yokota S, Imagawa T, Mori M, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008; 371(9617):998–1006.

75. Yokota S, Imagawa T, Mori M, i in. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(4):627–628.
76. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, i in. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine.* 2012; 367(25):2385–2395.
77. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 2-year data from a phase III clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(12):4047.
78. Hoffmann-La Roche. NCT00988221. A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00988221>.
79. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, i in. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis and rheumatism.* 2003; 48(1):218–226.
80. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, i in. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2006; 54(6):1987–1994.
81. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, i in. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2008; 58(5):1496–1504.
82. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, i in. The effects of early aggressive therapy in JIA: results of the TREAT study. *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2012; 10(Suppl 1):A56.
83. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, i in. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 2012; 64(6):2012–2021.
84. Redden L. NCT00048542. Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00048542>.
85. Ruperto N, Lovell D, Reiff A, i in. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4-12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online Journal.* 2011; 9(Suppl 1):O26.
86. Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, i in. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Followed for 12 Months. *ISRN Immunology.* 2013; 2013:1–8.
87. Horneff G, Onken N, Hospach A. Experience with tocilizumab in 29 patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 72(suppl 3):737.
88. Nikishina I, Kaleda M, Kostareva O. Predictable and unexpected effects of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(Suppl 3):704.
89. Quartier Dit Maire P, Souabni L, Pillet P. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(Suppl 3):506.
90. Imagawa T, Yokota S, Mori M, i in. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association.* 2012; 22(1):109–115.
91. Bustabad S, Bethencourt J. J, Prieto Morales M. Tocilizumab in systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective evaluation in real-life clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(Suppl 3):1001.
92. Pontikaki I, Shahi E, Romano M. Tocilizumab in 12 young adults affected by juvenile idiopathic arthritis (jia) non responsive to other biologic agents: preliminary data. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(Suppl 3):403.
93. URPL. Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu ROACTEMRA®(tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. URPL <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezpwazna-informacja-dotyczaca-zwiazku-miedzy-stosowaniem-produktu-roactemra%28r%29-tocilizumab-i-wystapieniem-reakcji-anafilaktycznej>.
94. Commissioner O of the. FDA. Safety Information - Actemra (tocilizumab) injection for intravenous infusion. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm327824.htm> (27.8.2013).
95. Commissioner O of the. FDA. Safety Information - Actemra (Tocilizumab) Injection. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm352022.htm> (27.8.2013).
96. Commissioner O of the. FDA. Safety Information - April 2013. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm348021.htm> (27.8.2013).
97. MHRA. NEW DRUGS UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con059919.pdf>.
98. MHRA. The Black Triangle List January 2013. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con226940.pdf>.
99. EMA. Revised public statement on Enbrel (etanercept) - Serious haematological reactions. EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/08/news\\_detail\\_001097.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/08/news_detail_001097.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
100. Commissioner O of the. FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Enbrel (etanercept). WebContent,

- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm085307.htm> (27.8.2013).
101. Commissioner O of the FDA. Safety Information - Enbrel (etanercept). WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194135.htm> (27.8.2013).
  102. Commissioner O of the FDA. Safety Information - Enbrel (Etanercept) Injection. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm334668.htm> (27.8.2013).
  103. MHRA. NEW DRUGS UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con2023290.pdf>.
  104. MHRA. The Black Triangle List December 2011 - UK marketed drugs under intensive surveillance. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con137841.pdf>.
  105. FDA. IMPORTANT DRUG WARNING. Abbott Laboratories <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166914.pdf>.
  106. Commissioner O of the FDA. Safety Information - Humira (adalimumab) injection. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194134.htm> (27.8.2013).
  107. MHRA. The Black Triangle List August 2012 - UK marketed drugs under intensive surveillance. MHRA <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con179797.pdf>.
  108. TGA. Tumour necrosis factor alpha inhibitors. *AUSTRALIAN ADVERSE DRUG REACTIONS BULLETIN*. 2006; 25(6):23.
  109. TGA. Drug-induced lupus erythematosus: An emerging association with TNF inhibitors. *AUSTRALIAN ADVERSE DRUG REACTIONS BULLETIN*. 2009; 28(3):10–11.
  110. Commissioner O of the FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF $\alpha$ ) Blockers: Label Change - Boxed Warning Updated for Risk of Infection from Legionella and Listeria. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270977.htm> (27.8.2013).
  111. Commissioner O of the FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers, Azathioprine and/or Mercaptopurine: Update on Reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Adolescents and Young Adults. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm251443.htm> (27.8.2013).
  112. Decelle K, Horton ER. Tocilizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012; 46(6):822–829.
  113. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, i in. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clinical rheumatology*. 2008; 27(1):67–76.
  114. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, i in. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC pediatrics*. 2012; 12:29.
  115. Otten MH, Anink J, Spronk S, i in. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;
  116. Sawyer L, Diamantopoulos A, Brunner H. Efficacy of biologic treatments in juvenile idiopathic arthritis with a polyarticular course: an indirect comparison. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (suppl 3):740.
  117. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, i in. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; 72(4):583–589.
  118. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, i in. *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report*. Portland (OR) 2012.
  119. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, i in. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013; 42(6):597–618.
  120. Minister Zdrowia. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 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. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/rozp\\_urzcen\\_03042012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf).
  121. Russo RAG, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *The Journal of rheumatology*. 2009; 36(5):1078–1082.
  122. Ten Cate R, van Suijlekom-Smit LWA, Brinkman DMC, i in. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(2):228–229.
  123. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, i in. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004; 63(12):1638–1644.



124. Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, i in. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(5):635–641.
125. Mori M, Takei S, Imagawa T, i in. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2005; 15(6):397–404.
126. Mori M, Takei S, Imagawa T, i in. Etanercept in the treatment of disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD)-refractory polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: experience from Japanese clinical trials. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2011; 21(6):572–578.
127. Yim D-S, Zhou H, Buckwalter M, i in. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of clinical pharmacology*. 2005; 45(3):246–256.
128. Billiau AD, Loop M, Le P-Q, i in. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010; 49(8):1550–1558.
129. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, i in. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; 67(8):1145–1152.
130. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, i in. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60(9):2794–2804.
131. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, i in. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis and rheumatism*. 2003; 48(4):1093–1101.
132. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, i in. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; 70(9):1605–1612.
133. Bongartz T. Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2008; 371(9617):961–963.
134. Hagino N, Yamaguchi K, Ohara Y. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2013; 368(13):1256.
135. Abrahamyan L, Beyene J, Feng J, i in. Response times follow lognormal or gamma distribution in arthritis patients. *Journal of clinical epidemiology*. 2010; 63(12):1363–1369.
136. Doggrell S. Is tocilizumab an option for the treatment of arthritis? *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(11):2009–2013.
137. Lovell DJ. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: Current status. *Pediatr Drugs*. 2004; 6(3):137–146.
138. Baildam E, Ruperto N, Brunner H, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: Cherish results at week 40. *Rheumatology*. 2013; (52):i35.
139. Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2012; (64):S682.
140. Zhang X, Hsu J, Brunner H, i in. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of tocilizumab (TCZ) in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (PCJIA). *Clin Pharmacol Ther*. 2013; (93):S8–S89.
141. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, i in. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002; 29(5):1058–1064.
142. Efficacy of etanercept in the treatment of children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(10):785.
143. Lovell DJ, Ruperto N, Reiff A, i in. Long-term efficacy and safety of adalimumab for up to 6 years in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10):
144. Lovell DJ, Ruperto N, Jarosova K, i in. The impact of adalimumab on growth in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:S329–S330.
145. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, i in. Tocilizumab in patients with Systemic juvenile idiopathic arthritis: Efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase 3 TENDER trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(10):1434.
146. De Benedetti F, Brunner H, Ruperte N, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 TENDER trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(2):371.
147. De Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, i in. Tocilizumab improves systemic and laboratory features of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: 12-week data from the Phase 3 TENDER Trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29(2):415.

148. De Benedetti F, Brunner H, Allen R, i in. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis across baseline demographic and disease characteristics and prior/baseline treatments: 52-week data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10):
149. De Benedetti F, Ruperto N, Espada G, i in. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: 2-year data from a phase 3 clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2012; (64):S327.
150. De Benedetti F, Brunner H, Allen R, i in. The efficacy of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 52-Week data from a phase 3 clinical trial. *Rheumatology.* 2012; 51:iii76.
151. De Benedetti F, Ruperto N, Espada G, i in. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: Tender 2-year data. *Rheumatology.* 2013; (52):i34.
152. Ruperte N, Zhang A, Morcos PN, i in. Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) data from the phase 3 TENDER trial. *Clinical and Experimental Reumatology.* 2011; 29(2):421.
153. Ruperto N, De Benedetti F, Brunner H, i in. Tocilizumab is efficacious in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) across baseline disease characteristics and prior/baseline treatments: 12-week data from the phase 3 TENDER trial. *Clinical and Experimental Reumatology.* 2011; 29(2):370–371.
154. Thapa M, Spalding SJ, Hashkes PJ, i in. MRI findings from the trial of early aggressive therapy (TREAT) study. *Pediatric Rheumatology.* 2012; 10(Suppl 1):A36.
155. Wallace CA, Giannini EH, Spolding S, i in. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(10):
156. Miyamae T, Nozawa T, Kikuchi M, i in. Tocilizumab-effects on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9:
157. Yokota S. Use of biopharmaceuticals in pediatric field: Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, for children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010; (107):40.
158. Heinzl S. TENDER study: Tocilizumab is effective in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arzneimitteltherapie.* 2010; 28(9):287–288.
159. Kreutzkamp B. Juvenile idiopathic arthritis: Long-lasting improvement by the use of adalimumab. *Arzneimitteltherapie.* 2009; 27(7-8):254–255.
160. Lichert F. Juvenile idiopathic arthritis: Treatment success by means of adalimumab. *Aktuel Rheumatol.* 2008; 33(5):242–244.
161. Voulgari PV, Kaltsonoudis E, Papagoras C, i in. Adalimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy.* 2012; 12(12):1679–1686.





■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Tabela 71.  
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	"arthritis, juvenile rheumatoid" AND [embase]/lim	10647
#2	"juvenile rheumatoid arthritis" AND [embase]/lim	10647
#3	"arthritis" AND [embase]/lim	242741
#4	"juvenile" AND [embase]/lim	13540
#5	"rheumatoid" AND [embase]/lim	124533
#6	#3 AND #4 AND #5	157
#7	"juvenile idiopathic arthritis" AND [embase]/lim	10647
#8	"idiopathic" AND [embase]/lim	94314
#9	#4 AND #8 AND #3	111
#10	JIA AND [embase]/lim	37626
#11	JRA AND [embase]/lim	1229
#12	soJIA AND [embase]/lim	101
#13	sJIA AND [embase]/lim	160
#14	sJRA AND [embase]/lim	9
#15	soJRA AND [embase]/lim	14
#16	"still's disease" AND [embase]/lim	1329
#17	"juvenile onset still's disease" AND [embase]/lim	7
#18	"juvenile-onset still's disease" AND [embase]/lim	7
#19	"juvenile still's disease" AND [embase]/lim	3
#20	pJRA AND [embase]/lim	3
#21	pJIA AND [embase]/lim	20
#22	poJIA AND [embase]/lim	1
#23	poJRA AND [embase]/lim	1
#24	pc-JIA AND [embase]/lim	0
#25	pc-JRA AND [embase]/lim	0
#26	polyarthritis AND juvenile AND [embase]/lim	11
#27	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	46668
#28	tocilizumab AND [embase]/lim	2591

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#29	actemra AND [embase]/lim	2591
#30	RoActemra AND [embase]/lim	2591
#31	MRA AND [embase]/lim	7086
#32	"monoclonal ant body" AND [embase]/lim	281662
#33	"interleukin-6" AND [embase]/lim	104171
#34	"IL-6" AND [embase]/lim	104171
#35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	387546
#36	adalimumab AND [embase]/lim	12119
#37	Humira AND [embase]/lim	12119
#38	#36 OR #37	12119
#39	etanercept AND [embase]/lim	16511
#40	"TNFR-Fc fusion protein" AND [embase]/lim	30
#41	Enbrel AND [embase]/lim	16511
#42	#39 OR #40 OR #41	16511
#43	"tumor necrosis factor" AND [embase]/lim	27998
#44	"tumor necrosis factor-alpha" AND [embase]/lim	125400
#45	"tumor" AND [embase]/lim	2444843
#46	"necrosis" AND [embase]/lim	363168
#47	"factor-alpha" AND [embase]/lim	147991
#48	#45 AND #46 AND #47	1037
#49	"tnf alpha" AND [embase]/lim	125400
#50	tnf AND [embase]/lim	129757
#51	alpha AND [embase]/lim	953514
#52	#50 AND #51	85662
#53	#43 OR #44 OR #48 OR #49 OR #52	161764
#54	#38 OR #42 OR #53	177152
#55	#35 OR #54	492284
#56	#27 AND #55	4248
#57	((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))	1113608
#58	#56 AND #57	851
<b>Data przeszukania: 12 lipca 2013</b>		

**Tabela 72.**  
**Wyniki wyszukiwanie w CENTRAL**

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	"arthritis, juvenile rheumatoid"	152
#2	"juvenile rheumatoid arthritis"	89
#3	arthritis	6780
#4	juvenile	894
#5	rheumatoid	4
#6	#3 AND #4 AND #5	186
#7	"juvenile idiopathic arthritis"	111
#8	"juvenile idiopathic arthritis" [MeSH]	185
#9	idiopathic	3130
#10	#4 AND #9 AND #3	62
#11	JIA	635
#12	JRA	55
#13	soJIA	0
#14	sJIA	1
#15	sJRA	0
#16	soJRA	0
#17	"still's disease"	4
#18	"juvenile onset still's disease"	0
#19	"juvenile-onset still's disease"	0
#20	"juvenile still's disease"	0
#21	pJRA	0
#22	pJIA	0
#23	poJIA	0
#24	poJRA	0
#25	pc-JIA	0
#26	pc-JRA	0
#27	polyarthritis AND juvenile	8
#28	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	851
#29	tocilizumab	31
#30	actemra	2
#31	roactemra	0
#32	MRA	167
#33	"monoclonal antibody"	1390
#34	"interleukin-6"	2756
#35	"interleukin 6"	2756

Lp	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#36	"IL-6"	2613
#37	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	5164
#38	adalimumab	203
#39	Humira	6
#40	#38 OR #39	203
#41	etanercept	378
#42	"TNFR-Fc fusion protein"	1
#43	Enbrel	25
#44	#41 OR #42 OR #43	383
#45	"tumor necrosis factor"	3359
#46	"tumor necrosis factor-alpha"	2701
#47	tumor	17715
#48	necrosis	4954
#49	"factor-alpha"	2897
#50	#47 AND #48 AND #49	2827
#51	"tnf alpha"	1691
#52	TNF	2404
#53	alpha	19574
#54	#52 AND #53	2062
#55	#45 OR #46 OR #50 OR #51 OR #54	3785
#56	#40 OR #44 OR #55	4003
#57	#37 OR #56	7408
#58	#28 AND #57	38
<b>Data przeszukania: 12 lipca 2013</b>		

Tabela 73

Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką reumatologiczną

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
<b>Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR)</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, tocilizumab, adalimumab, etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: 7</li> <li>• Tocilizumab: 0</li> <li>• Adalimumab: 1</li> <li>• Etanercept: 4</li> </ul>
<b>International League Against Rheumatism (ILAR)</b>	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> </ul>
<b>African League of Associations for Rheumatology (AFLAR)</b>	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juvenile idiopathic arthritis: 6</li> <li>• Tocilizumab: 2</li> <li>• Adalimumab: 1</li> <li>• Etanercept: 2</li> </ul>



Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
American College of Rheumatology (ACR)	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>Juvenile idiopathic arthritis: 18</li> <li>Tocilizumab: 64</li> <li>Adalimumab: 88</li> <li>Etanercept: 119</li> </ul>
Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR)	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>0</li> </ul>
European League Against Rheumatism (EULAR)	Juvenile idiopathic arthritis AND (tocilizumab OR adalimumab OR etanercept)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Juvenile idiopathic arthritis AND tocilizumab: 62</li> <li>Juvenile idiopathic arthritis AND adalimumab: 86</li> <li>Juvenile idiopathic arthritis AND etanercept: 117</li> </ul>
<b>Data przeszukania: 21 sierpnia 2013</b>		

Tabela 74.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania
Trip Database, National Guideline Clearinghouse, U.S National Library of Medicine, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, CRD	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept
ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register	tocilizumab, adalimumab, etanercept
FDA, EMA, CRD	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept
URPL	tocilizumab, adalimumab, etanercept
strony producentów leku (Roche, Pfizer, AbbVie ) oraz strony produktów leczniczych	Juvenile idiopathic arthritis, tocilizumab, adalimumab, etanercept

## 17.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

### 17.2.1. Populacja z uogólnionym MIZS

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]























## 17.4. Badania w toku

### 17.4.1. Tocilizumab

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	.	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	.	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	[REDACTED]	.	-	-	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]							[REDACTED]

### 17.4.2. Etanercept

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							

### 17.4.3. Adalimumab

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

---

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]						

---

## 18. FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ

Tabela 76.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
		Suma	