



HUMIRA[®] (ADALIMUMAB) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

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

Warszawa, 30 września 2014 r.

W dniu 6 marca 2014 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w części dotyczącej analizy systemu refundacji i charakterystyki programu lekowego w związku z wydaniem aktualnego od 1 marca 2014 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 roku*. Pierwotnie analiza została zakończona 9 grudnia 2013 roku.

W dniu 30 września 2014 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-4610-382/KWA/14 z dnia 22 września 2014 roku. Pierwotnie analiza została zakończona 6 marca 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	
--	--



Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	13
1. Cel analizy	17
2. Metodyka	17
3. Problem zdrowotny – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	19
3.1. Populacja docelowa	19
3.2. Definicja i klasyfikacja	20
3.3. Epidemiologia	23
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	25
3.5. Patomechanizm	26
3.6. Objawy	28
3.7. Rozpoznanie	33
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	33
3.9. Leczenie	34
3.9.1. Wytyczne zagraniczne	38
3.9.2. Rekomendacje zagraniczne	47
3.9.3. Wytyczne polskie	56
3.9.4. Rekomendacje polskie	57
3.9.5. Opis programu lekowego leczenia MIZS	60

4. Interwencja – adalimumab	63
4.1. Działanie leku	63
4.2. Zarejestrowane wskazanie	63
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	65
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	67
5.1. Komparator – etanercept	70
5.1.1. Działanie leku.....	70
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	71
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania	73
5.2. Komparator – tocilizumab	74
5.2.1. Działanie leku.....	74
5.2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	75
5.2.3. Dawkowanie i sposób podania.....	75
6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej	78
7. Analiza systemu refundacji	79
7.1. Sposób finansowania adalimumabu	79
7.2. Sposób finansowania komparatorów	80
8. Przegląd systematyczny.....	83
8.1. Źródła danych	83
8.2. Selekcja odnalezionych badań	83

8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne	84
8.3.1. Strategia wyszukiwania.....	84
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	85
8.3.3. Badania włączone.....	86
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne	87
8.4.1. Strategia wyszukiwania.....	87
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	89
8.4.3. Badania włączone.....	91
8.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie	94
8.5.1. Strategia wyszukiwania.....	95
8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	96
8.5.3. Badania włączone.....	97
8.6. Ocena jakości badań	100
8.7. Analiza statystyczna	100
8.8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych	103
8.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych.....	104
8.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	108
8.9.1. Ocena homogeniczności.....	111
8.10. Ocena skuteczności eksperymentalnej ADA względem ETN	122

8.10.1. ADA vs ETN – porównanie pośrednie dla badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	122
8.10.2. ADA+MTX vs ETN+MTX – porównanie pośrednie dla badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	127
8.10.3. ADA+/-MTX vs ETN+/-MTX – zestawienie wyników badań jednoramiennych <i>Kingsbury 2012</i> i <i>Horneff 2013</i>	128
8.11. Uzupełniająca analiza skuteczności eksperymentalnej ADA na podstawie badań jednoramiennych	131
8.11.1. Skuteczność ADA+MTX	131
8.11.2. Skuteczność ADA +/- MTX.....	134
8.12. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań jednoramiennych i rejestrów	146
8.12.1. ADA+/-MTX na podstawie badań jednoramiennych	146
8.12.2. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie rejestrów	163
8.13. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego ADA względem ETN	165
8.13.1. ADA vs ETN – porównanie pośrednie dla badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	165
8.13.2. ADA+MTX vs ETN+MTX – porównanie pośrednie dla badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	166
8.14. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa eksperymentalnego ADA na podstawie badań jednoramiennych	167
8.14.1. Bezpieczeństwo ADA+MTX.....	168
8.14.2. Bezpieczeństwo ADA+/-MTX.....	170

8.15. Ocena bezpieczeństwa praktycznego na podstawie badań jednoramiennych i rejestrów	179
8.15.1. Bezpieczeństwo ADA+/- MTX na podstawie badań jednoramiennych	180
8.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie rejestrów	186
8.16. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych oraz komunikatach o bezpieczeństwie	189
8.16.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®	189
8.16.2. Dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawione w dokumentach <i>FDA i URPLWMIPB</i>	197
9. Podsumowanie wyników analizy i wnioski końcowe.....	198
9.1. Podsumowanie oceny skuteczności	198
9.1.1. Ocena skuteczności eksperymentalnej.....	198
9.1.2. Ocena skuteczności praktycznej.....	201
9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	203
9.2.1. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego.....	203
9.2.2. Ocena bezpieczeństwa praktycznego.....	205
9.3. Wnioski końcowe	206
10. Ograniczenia	207
11. Dyskusja	207
12. Załączniki.....	210
12.1. Opis rokowania i czynników rokowniczych	210

12.2. Opis programu lekowego leczenia MIZS	213
12.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	221
12.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	223
12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	225
12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	228
12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	229
12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	238
12.8.1. Badania randomizowane	238
12.8.2. Badania jednoramienne i rejestry	245
12.9. Wyniki z badania <i>Lovell 2008</i>	266
12.9.1. Skuteczność	266
12.9.2. Bezpieczeństwo.....	274
12.10. Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego	311
12.11. Skale oceny jakości badań.....	313
12.12. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	317
13. Spis tabel	323
14. Spis rysunków.....	336
15. Bibliografia	337

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6-MP	6-merkaptopuryna
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała przeciwjądrowe
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
AZA	azatiopryna
BPRG	ang. <i>British Paediatric Rheumatology Group</i> – Brytyjska Grupa Reumatologii Pediatricznej
BSA	ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała
BSPAR	ang. <i>British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology</i> – brytyjskie stowarzyszenie reumatologii dzieci i młodzieży
CCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-PF50	ang. <i>Child Health Questionnaire 50-item Parent Form</i> – kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> -stężenie białka C-reaktywnego
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
EKG	elektrokardiografia
ELAM-1	ang. <i>endothelial leukocyte adhesion molecule-1</i> – E-selektyna
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETN	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem
FD	ang. <i>fixed dose</i> – dawkowanie dostosowywane do masy ciała
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górną granicę normy
GKJR	ang. <i>German Society for Pediatric Rheumatology</i> – niemieckie stowarzyszenie reumatologii dziecięcej
GKS	glikokortykosteroidy
GM – CSF	ang. <i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	ang. <i>Haute Autorite de Sante</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBS	ang. <i>hepatitis B surface antigen</i> – powierzchniowy antygen wirusa zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HLA	ang. <i>human leucocyte antigen</i> – antygen zgodności tkankowej
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICAM-1	ang. <i>intracellular cell adhesion molecule-1</i> – cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1
IgM	immunoglobulina
ILAR	ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i> – Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – ekstrapolacja ostatniej obserwacji
MAS	ang. <i>Macrophage Activity Syndrome</i> – zespół aktywacji makrofagów
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów).
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – kompleks zgodności tkankowej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NHS NETAG	ang. <i>The National Health Service North East Treatment Advisory Group</i> – podgrupa <i>North East Specialised Commissioning Operating Group</i> , której celem jest zapewnienie wspólnej dla całego regionu polityki zdrowotnej, umożliwiającej równy dostęp do klinicznie określonego właściwego leczenia dla wszystkich chorych, wymagających terapii niezatwierdzonej przez NICE
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PBAC	ang. <i>The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotyczące poszczególnych terapii dla australijskiego Ministerstwa Zdrowia
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> - iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
PRED	prednizolon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – terapia skojarzona za pomocą psolarenów podawanych doustnie oraz lampy UVA
RACGP	ang. <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RTG	rentgenografia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SUN	ang. <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej
TNF	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> – czynnik martwicy guza
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VCAM-1	ang. <i>vascular cell adhesion molecule-1</i> – naczyniowe cząsteczki przylegania
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*), celem analizy klinicznej dla adalimumabu stosowanego w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla adalimumabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Adalimumab (ADA) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu MIZS w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, u chorych od 13 roku życia. W analizowanym wskazaniu w ramach niniejszego *Programu* u chorych od 4 roku życia finansowany jest również drugi lek biologiczny –

etanercept. Ponadto, może być on również finansowany u dzieci od 2 roku życia w szczególnych przypadkach.

W związku z powyższym stwierdzono, że zgodnie z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*, komparatorem dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat) jest etanercept (ETN).

W pierwszym etapie analizy zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne (5 publikacji), spełniające kryteria włączenia do analizy. Ze względu, iż dla ADA włączono w każdym z nich jedynie 1 badanie randomizowane, nie uwzględniano badań jednoramiennych oraz zidentyfikowano w nich ograniczenia metodologiczne uniemożliwiające ich aktualizację, zdecydowano o konieczności wykonania raportu w oparciu o dane z badań pierwotnych.

Do analizy klinicznej włączono 15 publikacji opisujących wyniki badań pierwotnych dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ADA oraz 3 dokumenty opublikowane przez EMA, FDA i URPLW MiPB¹ dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii. Uwzględniono również dwa badania randomizowane (badania *Lovell 2000* oraz *Wallace 2012*) i jedno eksperymentalne badanie jednoramienne (badanie *Horneff 2013*) dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa ETN, które zostały wykorzystane do wykonania porównania pośredniego lub zestawienia wyników.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu. W związku z tym do analizy włączono badanie randomizowane porównujące ADA względem PLC i ADA+MTX względem PLC+MTX w populacji chorych w wieku do 4 do 17 lat (badanie *Lovell 2008* wraz z publikacją *NCT00048542*), na podstawie którego wykonano porównanie pośrednie względem etanerceptu. Dla podgrupy chorych w wieku od 2 do 4 lat włączono jedno badanie eksperymentalne jednoramienne dla ADA (badanie *Kingsbury 2012* wraz z publikacją *Kingsbury 2013*, publikacją *NCT00775437* oraz raportem *EMA 2013*), którego wyniki

¹ EMA - ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, FDA - ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, URPLW MiPB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

zestawiono z wynikami badania o takiej samej metodyce, oceniające skuteczność etanerceptu (ETN). Dodatkowo do analizy włączono dwa jednoramienne badania eksperymentalne (badania *Imagawa 2012* oraz *Magli 2013*) oraz 4 obserwacyjne badania jednoramienne (badania *Tynjala 2008*, *Biester 2007*, *Kotaniemi 2012*, *Trachana 2011*) i dwa rejestry (rejestry *Otten 2013* oraz *Zannin 2013* wraz z erratą), które stanowiły uzupełnienie analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie ADA względem ETN, w grupie chorych w wieku od 4 do 17 lat, zarówno dla leków stosowanych w monoterapii jak również w terapii skojarzonej z MTX nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Częstość występowania zaostrzeń choroby jak również odpowiedzi ACR 70 można uznać za porównywalne pomiędzy grupami. Zestawienie wyników badań jednoramiennych dla porównania ADA względem ETN w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat również wykazało, że skuteczność obu leków jest porównywalna (oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90).

Uzupełniająca analiza skuteczności eksperymentalnej oraz praktycznej na podstawie badań jednoramiennych i rejestrów potwierdziła wyniki uzyskane w badaniach randomizowanych. Dodatkowo na jej podstawie możliwa była szeroka ocena skuteczności ADA uwzględniająca punkty końcowe, dla których nie było wykonywane porównanie z ETN. Wykazała ona, że w czasie terapii ADA następowała poprawa (dla części punktów końcowych istotna klinicznie) w zakresie kluczowych zmiennych, na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie, takich jak ocena aktywności choroby przez lekarza oraz przez rodziców, ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchu, stężenie białka C-reaktywnego. Dodatkowo część badań dotyczyła chorych ze współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka, u chorych tych oprócz poprawy w zakresie zapalenia stawów odnotowywano również zmniejszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka oraz zmniejszenie częstości występowania jego nawrotów.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie ADA względem ETN nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do częstości występowania zgonów. Z kolei dla porównania ADA+MTX względem ETN+MTX nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych znacząco poszerzyła informacje odnośnie profilu bezpieczeństwa adalimumabu. Wykazano w niej, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, jednak jedynie niewielki odsetek spośród nich stanowią ciężkie infekcje, a infekcje oportunistyczne ani gruźlica nie wystąpiły. W badaniach wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych raportowano również występowanie reakcji związanych z iniekcją leku, a w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat również zaburzeń wyników badań laboratoryjnych. Dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych i obserwacyjnych były zbliżone co świadczy o ich wiarygodności. Dane z uzupełniającej analizy bezpieczeństwa na podstawie informacji z EMA, FDA oraz URPLW MiPB wykazały, że w czasie stosowania adalimumabu pojawiały się przypadki zakażeń o ciężkim nasileniu, które czasami prowadziły do zgonu. Odnotowano także przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony, jednak związek między stosowaniem inhibitorów TNF a jego powstaniem nie jest pewny. Należy mieć również na uwadze, że dane te dotyczą zastosowania ADA w różnych wskazaniach a nie tylko MIZS.

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy stwierdzono, że adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa co wskazuje, że zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i finansowanie ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* celem analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;

- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;

- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu (ADA), określoną na podstawie projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*, który zostanie złożony razem z wnioskiem refundacyjnym, stanowią dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) spełniający następujące kryteria:

- niepowodzenie po stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji zmuszających do ich zmniejszenia) – okres leczenia

metotreksatem jako jednym z dwóch leków musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego;

- co najmniej 5 obrzękniętych stawów i co najmniej 3 stawy o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami;
- inne niż wymienione powyżej postacie MIZS:
 - chorzy z zapaleniem błony naczyniowej oka;
 - chorzy z postacią uogólnioną (zespół Stilla)
 - chorzy z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy pomimo leczenia metotreksatem².

3.2. Definicja i klasyfikacja

Termin „młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów” zastąpiło określenie „młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów”, które zostało wcześniej ustalone przez Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (EULAR, ang. *League Against Rheumatism*) oraz określenie „młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów”, które było określeniem Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR, ang. *American College of Rheumatology*). Dzięki ujednoczeniu terminologii, które nastąpiło w czasie Światowego Zjazdu Reumatologicznego, stało się możliwe prowadzenie wspólnych badań przez różne ośrodki zajmujące się reumatologią wieku rozwojowego [49].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęstsza przewlekła układowa choroba tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi Stowarzyszeń Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League of Associations for Rheumatology*) choroba ta dotyczy zapalenia stawów, które rozpoczęło się przez 16 rokiem życia i trwającego co najmniej 6 tygodni [51, 30]. Jest to choroba o nieznanym przyczynie [30].

² Do programu lekowego mogą być włączani również chorzy w innych uzasadnionych przypadkach po wyrażeniu zgody przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; w przypadkach, w których choremu grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD

Charakterystyczne dla MIZS są różnorodność obrazu klinicznego i dalszego przebiegu oraz odrębność od reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych. Różnice polegają na znacznie częstszym uogólnieniu procesu chorobowego w wieku rozwojowym, częstszym występowaniu zmian w dużych stawach oraz zmian jednostawowych, a także zaburzeń rozwojowych. Z kolei w przypadku MIZS zdecydowanie rzadziej niż u dorosłych chorych występuje czynnik reumatoidalny klasy IgM oraz zajęcie szyjnego odcinka kręgosłupa. W rzeczywistości na MIZS składa się wiele podjednostek wywołanych przez różne specyficzne czynniki immunogenetyczne, co przejawia się heterogenną kliniczną ekspresją tej grupy chorób [49].

Zgodnie z klasyfikacją z ILAR z 2001 wyodrębniono na podstawie objawów klinicznych występujących w pierwszych 6 miesiącach kilka postaci choroby, które zamieszczono w poniższej tabeli [57].

Tabela 1.
Klasyfikacja MIZS według ILAR (Edmonton, 2001)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (klasyfikacja ILAR)
1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym (układowym)
2. Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (skąpostawowe) a) przetrwałe b) rozszerzające się
3. Zapalenie wielostawowe a) z nieobecnością czynnika reumatoidalnego b) z obecnością czynnika reumatoidalnego
4. Łuszczycowe zapalenie stawów
5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien
6. Inne zapalenia stawów a) niespełniające kryteriów ww. rozpoznań b) posiadające cechy więcej niż jednego rozpoznania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Smolewska 2012* [57]

Postaci MIZS różnią się m.in. przebiegiem, występowaniem ze względu na płeć, liczbą zajętych stawów. Podstawowe cechy postaci tej choroby zostały przedstawione w poniższej tabeli, natomiast szczegółowa charakterystyka oraz objawy choroby znajdują się w rozdziale 3.6.

Tabela 2.
Charakterystyka postaci MIZS

Postać MIZS		Cechy
Uogólniona		<ul style="list-style-type: none"> • stanowi ok. 10-26% postaci MIZS • najcięższy przebieg oraz najpoważniejsze konsekwencje • jednakowy stopień występowania u chłopców i dziewczynek • występowanie możliwe w każdym okresie życia do 16 r.ż. • brak podtypów dla tej postaci [57, 13, 12]
Skąpostawowa (nielicznostawowa)		<ul style="list-style-type: none"> • najczęściej spotykana postać MIZS, ok. 50% wszystkich przypadków • brak objawów ogólnych, zwykle prawidłowe wskaźniki zapalenia • małe dziewczynki, zwykle z zajęciem jednym stawem i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>) stanowią grupę wysokiego ryzyka (do 85%) rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka (najczęściej o niemyym klinicznie przebiegu) [57]
Wielostawowa	RF(-)	<ul style="list-style-type: none"> • stanowi ok. 15% postaci MIZS • zajęte co najmniej 5 stawów w czasie pierwszych 6 miesięcy choroby • brak obecności czynnika reumatoidalnego (RF, ang. <i>rheumatoid factor</i>) klasy IgM (immunoglobulina) • wyróżnia się dwa szczyty występowania: między 2 a 4 r.ż. oraz 6 a 12 r.ż. • przeważnie postać ta występuje u dziewczynek [57]
	RF(+)	<ul style="list-style-type: none"> • stanowi ok. 5% postaci MIZS • przeważnie postać ta występuje u dziewczynek • najbardziej zbliżona do reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych • obecność RF potwierdzona co najmniej dwa razy w czasie 3 miesięcy i/lub obecność przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi [57]
Łuszczycowe zapalenie stawów		<ul style="list-style-type: none"> • może poprzedzać wystąpienie łuszczycy nawet o wiele lat • u chłopców, w szczególności po łagodnym początku, choroba może przybrać gwałtowny przebieg z postępującym zniszczeniem stawów [57]
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien		<ul style="list-style-type: none"> • stanowi ok. 10-15% postaci MIZS • jako jedyna postać MIZS najczęściej występuje u chłopców • u większości chorych stwierdza się obecność antygenu HLA-B27* [57]
Inne zapalenia stawów		<ul style="list-style-type: none"> • brak spełnionych kryteriów opisanych powyżej postaci lub cechy więcej niż jednego rozpoznania [12, 13].

* ang. *human leucocyte antigen* – antygen zgodności tkankowej

Źródło: opracowanie własne [57, 13, 12]

Ponadto, wyróżnia się także cztery grupy wydolności czynnościowej według skali Gofftona, przedstawionej w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Stopnie wydolności czynnościowej według skali Gofftona

Grupa	Wydolność czynnościowa
I i II	Chorzy prowadzą normalny tryb życia, bez ograniczeń lub niewielkie ograniczenia
III	Chorzy mogą wykonywać tylko niektóre podstawowe czynności codzienne
IV	Chorzy są niezdolni do wykonywania czynności samoobsługowych, unieruchomieni, częściowo lub całkowicie uzależnieni od pomocy otoczenia

Źródło: opracowanie własne [49]

3.3. Epidemiologia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (M08.0 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) [33] uważane jest za najczęściej występującą zapalną chorobę reumatyczną wieku rozwojowego. Stwierdza się przewagę występowania choroby wśród dziewczynek (szacunkowo MIZS występuje u nich dwa razy częściej niż u chłopców) [49, 57]. Zachorowalność i chorobowość są zróżnicowane w zależności od kraju oraz metodyki przeprowadzonych badań [49]. Zgodnie z różnymi źródłami, częstość występowania MIZS waha się w granicach od 19,8 na 100 tys. (Francja), przez 86,1 na 100 tys. (USA, Szwecja) do 440 na 100 tys. (Australia). Tak znaczne różnice geograficzne można po części uzasadnić wpływem czynników środowiskowych oraz podatnością genetyczną danej populacji. Szacunkowo, współczynnik zachorowalności wynosi od 0,83 na 100 tys. (Japonia) do 22,6 na 100 tys. (Norwegia) na rok [57].

W Polsce brak jest dokładnych badań epidemiologicznych odnoszących się do częstości występowania MIZS. Natomiast liczba nowych zachorowań według badań lokalnych wynosi ok. 7 na 100 tys. dzieci rocznie [57] (zgodnie z badaniami przeprowadzonymi w Kielcach w latach 1999-2003 r. oraz w województwie łódzkim w latach 2000-2001 r. zachorowalność na MIZS oceniono na 6,4 i 7 przypadków na 100 tys. dzieci rocznie) [51]. Według innych danych zapadalność na tę chorobę wynosi 5-6 zachorowań na 100 000 dzieci [31]. Przedział wynosi zatem 5-7 zachorowań na 100 tys. dzieci rocznie.

Zgodnie z danymi GUS w 2011 r. było ok. 6 794 200 dzieci w wieku od 1-17 r.ż. (brak szczegółowych danych dla przedziału 2-16 r.ż.). Uwzględniając wyżej podany przedział dla zachorowalności w Polsce oznacza to, że liczba zachorowań na MIZS wynosiła w 2011 roku od 340 do 476 dzieci [18]. Dane są zbliżone do danych podawanych przez ekspertów z Instytutu Reumatologii w Warszawie, według których rocznie w Polsce na MIZS zapada ok. 440 dzieci [28].

Poniżej znajduje się zestawienie odsetków, jakie stanowią poszczególne typy MIZS.

Na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów wywnioskowano, że liczba hospitalizacji spowodowanych MIZS w 2012 r. wyniosła 3457, co stanowi 6,47% hospitalizacji z grupy H87 (Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej). W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 4.

Liczba hospitalizacji spowodowanych młodzieńczym zapaleniem stawów na podstawie statystyki JGP za 2012 rok dla grupy H87 – Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej

ICD-10	Opis	Udział (%)	Liczba hospitalizacji (ogółem)	Liczba hospitalizacji
M08.4	Młodzieńcze zapalenie stawów o początku skąpostawowym	1,96	53 438	1047
M08.9	Młodzieńcze zapalenie stawów, nieokreślone	1,77		946
M08.0	Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów	1,62		866
M08.3	Młodzieńcze zapalenie wielu stawów (sero-ujemne)	1,12		598
Łącznie		6,47	53 438	3457

Źródło: opracowanie własne na podstawie [34]

Z kolei na podstawie Protokołu z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 24 lipca 2013 r. można wnioskować, że liczba chorych aktywnie leczona lekami biologicznymi z powodu MIZS, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz łuszczycowego zapalenia stawów (zakwalifikowane, w toku, nawrót) wynosi aktualnie 4600 chorych (u 110 świadczeniodawców). Nie przedstawiono informacji ilu chorych jest aktualnie leczonych z powodu MIZS. Wskazano natomiast, że we wszystkich programach leczenia biologicznego odnotowano 7 100 pacjentów w tym 787 chorych na MIZS. Żaden z chorych z MIZS nie znajduje się w remisji, leczenie zakończyło 116 chorych, a w kwalifikacji zostało odrzuconych 30 wniosków. W czasie miesiąca przed posiedzeniem Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych do programu zakwalifikowano 4 chorych, a pozytywna zmiana leku na kolejny nastąpiła u 2 chorych [46].

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Na wystąpienie MIZS istotny wpływ mają predyspozycje genetyczne, a także czynniki środowiskowe.

Uwarunkowanie genetyczne może wiązać się z:

- płcią;
- allelami HLA klasy I i II;
- genami kodującymi cytokiny;
- cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały.

Do genów warunkujących podatność na rozwój choroby zalicza się, niezależne od układu HLA, geny kodujące cząsteczki adhezyjne, białka przekazujące sygnały, czynnik hamujący makrofagi oraz w szczególności cytokiny, które mają istotne znaczenie w łańcuchu reakcji zapalnych. Ponadto MIZS wykazuje także liczne, zróżnicowane i uzależnione od postaci choroby powiązania z antygenami układu zgodności tkankowej, jednak ich rola nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Układ HLA ogrywa rolę prezentującą antygen komórkom ustrojowym [49].

Antygenami należącymi do grupy I kompleksu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) są peptydy pochodzące z wewnątrzkomórkowych białek, m.in. wirusy są prezentowane komórkom T jedynie za pośrednictwem MHC I. Cząsteczki MHC II prezentują komórkom peptydy z antygenów, które zazwyczaj są pochodzenia bakteryjnego. Uważa się, że egzogeny czynnik etiologiczny, w zależności od odpowiedniego typu HLA, warunkuje postać MIZS. Limfocyty T stają się mediatorami odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do procesu zapalnego, jednak nie wyjaśniono w pełni ich roli w powstawaniu MIZS. Zwiększona liczba komórek Th₁ w płynie stawowym i błonie maziowej może przemawiać za udziałem limfocytów T w powstawaniu tej choroby. Zakłada się, że w fazie indukcji choroby limfocyty T są aktywowane przez egzo- lub endogenne antygeny, co skutkuje syntezą różnych cytokin prozapalnych w surowicy krwi, płynie i błonie maziowej stawu [49].

Z kolei do czynników środowiskowych zalicza się:

- infekcje bakteryjne bądź wirusowe (antygeny i superantygeny);
- urazy fizyczne;
- urazy psychiczne.

Spełnienie uwarunkowań genetycznych i czynników środowiskowych może skutkować przełamaniem tolerancji immunologicznej i do rozwoju MIZS [51].

3.5. Patomechanizm

W MIZS, podobnie jak w przypadku innych zapalanych chorób reumatycznych, dochodzi do zmian ustrojowych o charakterze immunologiczno-zapalnym, które w wieku rozwojowym mają większą tendencję do uogólniania. Obecnie podkreśla się znaczenie niekontrolowanej reakcji ze strony wrodzonego układu immunologicznego, jako głównego łańcucha w powstaniu choroby, co według badaczy, może świadczyć o podłożu autozapalnym, a nie autoimmunizacyjnym. Uważa się, że przejściowe infekcje bakteryjne lub wirusowe przez stymulację układu odporności wrodzonej, mogą inicjować proces chorobowy. Na korzyść tej teorii (potwierdzonej badaniami doświadczalnymi) może przemawiać fakt, że u chorych na MIZS stwierdza się w surowicy krwi obecność przeciwciał rozpoznających białka bakteryjne szoku cieplnego i lipid A bakterii Gram-ujemnych. Istnieje przypuszczenie, że bakteryjne peptoglikany transportowane są do stawu przez makrofagi i komórki dendrytyczne indukujące dalsze łańcuchy procesu zapalnego [49].

Jak wspomniano wcześniej, na rozwój choroby wpływ mogą mieć także czynniki środowiskowe, takie jak urazy fizyczne bądź psychiczne oraz uwarunkowania genetyczne [49].

Większość systemowych i miejscowych cech choroby oraz jej wtórne powikłania są skutkiem aktywacji sieci prozapalnych cytokin, do których należą:

- czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa, ang. *Tumor Necrosis Factor*);
- interleukiny (IL-1, IL-6, IL-12, IL-14, IL-15, IL-18);

- czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów (GM – CSF, ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*);
- liczne chemokiny;
- czynnik o potencjale naczyniotwórczym [49].

Ich rola w patogenezie została potwierdzona w badaniach doświadczalnych oraz obserwacjach klinicznych u chorych na MIZS oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Pełnią one istotną rolę w inicjacji odpowiedzi zapalnej, a także w podtrzymaniu tego procesu [49].

W MIZS wyróżnia się kilka postaci o odmiennym przebiegu klinicznym. Niewykluczone, że postaci te różnią się także patogenezą. W przypadku postaci RF(+), o wielostawowym początku, udział wyżej wymienionych cytokin jest podobny do tego, występującego w przypadku RZS (reumatoidalne zapalenie stawów) u dorosłych. W postaci z zajęтыми niewieloma stawami, stężenie IL-6 i TNF jest nieznacznie podwyższone. Z kolei w przebiegu choroby o początku skąpostawowym i wielostawowym stężenie IL-1 α jest podwyższone w surowicy i płynie stawowym. Istnieje założenie, że różne rodzaje MIZS są związane z genetycznie uwarunkowaną syntezą cytokiny przeciwzapalnej IL-10, której słaba synteza endogenna może skutkować ostrym przebiegiem klinicznym i prowadzić do powstania ciężkiej postaci wielostawowej oraz uogólnienia choroby. Upośledzone wydzielanie insulinopodobnego czynnika wzrostu, hamujące rozwój chorego dziecka, związane jest ze wzmożoną aktywnością IL-6. Istotny wpływ na zniszczenie kości ma także wysokie stężenie TNF-alfa, z kolei obecność IL-18 w tej postaci MIZS wskazuje na możliwość uszkodzenia wątroby [49].

W ostatnich latach przeprowadzono badania, w których wykazano obecność u chorych na MIZS prozapalnych białek wiążących wapń, które są uwalniane z aktywnych granulocytów i monocytów. Ich wysokie stężenie (w szczególności u chorych na postać uogólnioną), wskazuje na aktywną, przetrwałą fazę choroby. W tym typie MIZS może wystąpić zespół aktywacji makrofagów (MAS, ang. *Macrophage Activity Syndrome*), który jest powikłaniem zagrażającym życiu. U chorych na MIZS stosuje się, w związku z powyższym, terapię antycytokinową [49].

3.6. Objawy

Do objawów MIZS należą:

1) **Zapalenie stawów**, które charakteryzuje:

- obrzęk (możliwą przyczyną jest zapalenie tkanek miękkim okołostawowych lub obecność wysięku w obrębie jamy stawu), a także przerost błony maziowej;
- ograniczenie ruchomości (przykurcz);
- ból przy wykonywaniu ruchów biernych i czynnych;
- wzmożone ucieplenie.

Zajęte stawy w MIZS, w przeciwieństwie do gorączki reumatycznej i zapalenia bakteryjnego stawu, nie są zaczerwienione. Zapalenie może objąć każdy ze stawów, jednak we wczesnym okresie najczęściej dotyczy ono dużych stawów obwodowych, rzadziej drobnych stawów. Charakterystycznym i wczesnym objawem choroby może być zajęcie szyjnego odcinka kręgosłupa, co wiąże się z ograniczeniem ruchomości. Złośliwą lokalizacją nazywa się zmianę w stawach biorących udział w ważnych funkcjach życiowych (np. staw skroniowo-żuchwowy, staw biodrowy) [49].

2) Do częstych i wczesnych objawów u dzieci zalicza się **zapalenie ścięgien i pochewek ścięgnistych oraz kaletek maziowych**. Zdarza się, że płyn stawowy przenika do kaletki stawu kolanowego (cysty Bakera). Rzadziej proces ten zachodzi w przypadku stawu barkowego [49].

3) **Zanik mięśni szkieletowych** zazwyczaj dotyczy mięśni przylegających do stawów objętych zapaleniem. W późniejszym okresie może być uogólniony [49].

4) **Sztwywność poranna** (określa ją chory, w związku z czym jest niemożliwa do stwierdzenia u małych dzieci) występuje po przebudzeniu i zwykle obejmuje ręce i kark [49].

5) **Zmiany w narządzie wzroku** w postaci przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka obserwuje się u ok. 20% chorych. Częstość występowania uzależniona jest od typu, początku oraz postaci MIZS. Zmiany

te mogą pojawiać się już we wczesnym etapie choroby, a czasem mogą nawet poprzedzać zapalenie stawów. Odgrywają one istotną rolę w rozpoznaniu. Ponadto charakteryzują się podstępным początkiem, dlatego chorzy powinni regularnie poddawać się badaniom okulistycznym przy użyciu lampy szczelinowej [49].

- 6) **Guzki podskórne (reumatoidalne)**, niebolesne, przesuwalne wobec podłoża, występują u 4–10% chorych. Zwykle związane są z obecnością czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi. Pojawiają się w miejscach narażonych na mikrourazy (np. wyprostna powierzchnia stawów łokciowych, okolice drobnych stawów rąk, wzdłuż ścięgna Achillesa, potylica, okolice pośladków). Czasem u dzieci guzki reumatoidalne występują jako objaw izolowany, bez dalszego postępu choroby. Po pewnym czasie ustępują samoistnie, nie niosąc za sobą następstw [49].
- 7) **Zmiany radiologiczne** w układzie kostno-stawowym – oceniane są według stopnia zaawansowania (przy pomocy kryteriów Steinbrockera). We wczesnym okresie (I) obserwuje się obrzęk części miękkich okołostawowych, osteoporozę przystawową, czasem pojawiają się naloty okostnowe. W okresie II zwężają się szpary oraz tworzą się nadżerki na powierzchniach stawowych kości. Dochodzi także do nacieków zapalnych w warstwie kostno-podchrzęstnej. W okresie III pojawiają się postępujące zmiany w obrębie chrząstki i kości w postaci przykurczy, zniekształceń stawów (podwichnięcia), złamań nasad kości i kompresji kręgów kręgosłupa. Okres IV natomiast stanowią zmiany utrwalone, cechujące się zeszywnieniem kości stawów (ankylozą) [49].

Dla MIZS charakterystyczne są także zaburzenia wzrostu kości (m.in. miejscowe przyspieszenia wzrostu kości długiej sąsiadującej ze stawem objętym zapaleniem; zahamowanie wzrostu wszystkich kości długich; przyspieszone dojrzewanie części przynasadowych kości) [49].

- 8) **Brachydaktylia** (skrócenie paliczków dłoni), **mikrognatia** (niedorozwój żuchwy) i **krótkogłowie** (nadające ptasi wygląd twarzy) należą do stosunkowo częstych objawów. Im młodszy wiek rozpoczęcia choroby oraz dłuższy jej

przebieg, tym częściej pojawiają się zaburzenia rozwojowe (do których należy m.in. karłowaty wzrost) [49].

- 9) **Występowanie czynnika reumatoidalnego klasy IgM** we wczesnym etapie choroby dotyczy ok. 5-20% przypadków i jest uzależnione od typu początku choroby [49].
- 10) **Zmiany zapalne**, początkowo obejmujące błonę maziową stawu, polegają na proliferacji komórek warstwy synowialnej, rozroście i przeroście kosmków błony maziowej, obecności nacieków zapalnych, złożonych głównie z limfocytów T i B, makrofagów i histiocytów oraz złogów fibryny i fibrynoidów wraz z ogniskami martwicy włóknikowatej i komórkowej. Wyniki badania biopsyjnego błony maziowej zajętego stawu (zwykle kolanowego) stanowią pomoc w ustaleniu rozpoznania choroby. W badaniu immunofluorescencyjnym obserwuje się nasiloną produkcję immunoglobulin przez limfocyty B. Niektóre z nich mają właściwości czynnika reumatoidalnego, co wskazuje na lokalne wytwarzanie. Ponadto interleukina 6 (cytokina powstająca w procesie zapalnym), której stężenie jest znacznie podwyższone w aktywnej fazie choroby, hamuje syntezę proteoglikanów w ludzkiej chrząstce oraz aktywność osteoblastów. To z kolei skutkuje resorpcją kości. W późniejszym okresie rozrastająca się błona maziowa może pokryć całą powierzchnię chrząstki, tworząc łuszczkę. W ten sposób chrząstka zostaje odcięta od dopływu substancji odżywczych z płynu stawowego. Natomiast zrost między łuszczkami pokrywającymi przeciwległe powierzchnie stawowe przyczynia się do ich usztywnienia [49].
- 11) **Płyn stawowy jest jałowy, o cechach płynu zapalnego**, jasnej barwie (czasem żółtozielonkawej), o obniżonej lepkości, a także zwiększonej zawartości białka. Liczba komórek w 1 mm³ wynosi się od 5 000 do 20 000 (czasem liczba ta jest większa) – komórki wielojądrzaste stanowią zdecydowaną większość. Przewaga granulocytów w płynie stawowym oraz przewaga limfocytów w zapalnej błonie maziowej spowodowana jest obecnością w płynie stawowym czynników chemotaktycznych, m.in. kompleksów immunologicznych, enzymów lizosomalnych oraz produktów

degradacji kolagenu. Ponadto, w płynie stawowym obserwuje się immunoglobiny (w tym często czynnik reumatoidalny) [49].

12) **Upośledzenie** spowodowane bólem i przykurczami zapalnymi – pojawia się w ostrym stadium choroby, może być odwracalne, natomiast w przypadku rozległych zeszywnień stawów niepełnosprawność jest trwała. U chorych na MIZS niezwykle istotna jest ocena jego wydolności ruchowej [49].

Objawy MIZS różniące się ze względu na postać choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Objawy w podziale na postaci MIZS

Postać MIZS		Objawy
O początku uogólnionym		<ul style="list-style-type: none"> wysypka skórna w postaci plamistych wykwitów barwy łososiowej, które najczęściej pojawiają się w obrębie tułowia; zapalenie stawów (początkowo nasilenie może być niewielkie, jednak w późniejszym okresie choroby prowadzi do znacznej destrukcji narządu ruchu), występuje także z gorączką (która towarzyszy zapaleniu stawu lub poprzedza jego wystąpienie), pojawiającą się codziennie przez 3 dni; uogólnione powiększenie obwodowych węzłów chłonnych; powiększenie wątroby i/lub śledziony; zapalenie błon surowiczych [30]. <p>Do powikłań tej postaci MIZS należą upośledzenie funkcji narządu ruchu, skrobiawica, ciężkie infekcje lub zespół aktywacji makrofagów [57].</p>
Postać wielostawowa RF(-)	Wczesny etap	<ul style="list-style-type: none"> asymetryczne zapalenie stawów; obecność przeciwciał przeciwjądrowych; podwyższone ryzyko zapalenia błony naczyniowej oka [57].
	Późny etap	<ul style="list-style-type: none"> symetryczne zapalenie dużych i małych stawów; podwyższony odczyn Biernackiego (OB); ból; stany podgorączkowe; szywność poranna; umiarkowanie podwyższone wskaźniki zapalenia. <p>W tym okresie nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciwjądrowych [57].</p>
Postać wielostawowa RF(+)		<ul style="list-style-type: none"> symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp (w tym możliwe zajęcia stawów kolanowych i skokowych); guzki reumatoidalne (zwykle na wyprostnych powierzchniach łokciowych); nadżerkowy charakter zapalenia oraz deformacje stawów (w przypadku objawów we wczesnym dziecięcym i agresywnym przebiegu), np. palce typu „łabędzie szyjki” lub typu „butonierki”; zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych oraz kręgosłupa szyjnego [57].
Łuszczycowe zapalenie stawów		<ul style="list-style-type: none"> zajęte duże stawy obwodowe, niesymetrycznie; zajęte drobne stawy z charakterystycznym zapaleniem palców lub drobnymi wgłębieniami na paznokciach (objaw „naparstka” [57]; łuszczyca [30].
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien		<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawów kończyn dolnych; zapalenie przyczepu ścięgna Achillesa do guza kości piętowej; zapalenie stawu mostkowo-obojęzycznego czy stawu śródstopno-paliczkowego;

Postać MIZS	Objawy
	<ul style="list-style-type: none">• zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [57];• tkliwość stawów biodrowo-krzyżowych i/lub lędźwiowo-krzyżowy ból o etiologii zapalnej;• ostre (objawowe) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka [30].
Postać skąpostawowa	<ul style="list-style-type: none">• W postaci skąpostawowej w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby zapalenie obejmuje 1-4 stawów. Stwierdza się przetrwałe oraz rozszerzające się zapalenie skąpostawowe (rozszerzające się zapalenie to zapalenie obejmujące po pierwszych 6 miesiącach choroby powyżej 4 stawów) [15].

Źródło: opracowanie własne [57, 30, 15]

3.7. Rozpoznanie

Rozpoznanie MIZS wymaga zastosowania szerokiej diagnostyki różnicowej, wykluczającej szereg chorób, którym towarzyszą odczyny ze strony stawów [48]. Na tzw. liście wykluczeń znajdują się następujące pozycje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (również gruźlicze);
- wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*, reaktywne zapalenie stawów;
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne;
- reakcje polekowe i pokarmowe;
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki);
- artropatie towarzyszące chorobom krwi (hemofilia);
- anemia hemolityczna;
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a nie zaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska);
- fibromialgia i gościec psychogeny [51].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Leczenie i rokowanie różnią się w zależności od etapu choroby. Autorzy wytycznych ACR podzielili MIZS na pięć grup terapeutycznych, bez uwzględnienia podziału opracowanego przez ILAR. Do każdej z grup przyporządkowano wskaźniki złego rokowania oraz aktywności choroby charakterystyczne dla każdej z grup terapeutycznych. Wskaźniki te przedstawiono w poniższej tabeli [30].

Tabela 6.
Niekorzystne czynniki rokownicze w podziale na grupy terapeutyczne według ACR

Grupa chorych	Niekorzystny czynnik
Chorzy z zajęciem ≤ 4 stawów	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego lub stawów kręgosłupa szyjnego; zapalenie stawu skokowego lub nadgarstkowego oraz znacznie lub długotrwale zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego; widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (nadżerki lub zwężenie szpary, stawowej).
Chorzy z zajęciem ≥ 5 stawów	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego lub stawów kręgosłupa szyjnego; obecność czynnika reumatoidalnego (RF) lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu, peptydowi; widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (ubytki/nadżerki lub zwężenie szpary stawowej).
Chorzy w zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych	<ul style="list-style-type: none"> widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia jednego ze stawów (ubytki/nadżerki lub zwężenie szpary stawowej).
Chorzy na MIZS o uogólnionym początku z objawami ogólnoustrojowymi (bez aktywnego zapalenia stawów)	<ul style="list-style-type: none"> utrzymywanie się przez 6 miesięcy nasilonych objawów ogólnoustrojowych, takich jak: gorączka, zwiększone wartości wskaźników stanu zapalnego lub konieczność ogólnoustrojowego podania glikokortykosteroidów.
Chorzy na MIZS o uogólnionym początku z cechami aktywnego zapalenia stawów (bez ostrych objawów ogólnoustrojowych)	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego, widoczne w badaniach radiologicznych cechy uszkodzenia stawu (nadżerki lub zwężenie szpary stawowej).

Źródło: opracowanie własne [30]

3.9. Leczenie

Celem leczenia MIZS jest zapobieganie bólowi i uszkodzeniu stawów, które mogą prowadzić do niepełnosprawności. Leczenie MIZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową (różne formy fizjoterapii oraz terapia zajęciowa), a w wybranych przypadkach również interwencję chirurgiczną. Powinno być ono kompleksowe i uwzględniać udział specjalistów z wielu dziedzin [51, 57, 3].

Zaleca się, aby farmakoterapia modyfikująca przebieg choroby była rozpoczynana natychmiast po ustaleniu diagnozy, a do czasu jej postawienia stosuje się leczenie objawowe za pomocą NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), którego celem jest redukcja bólu i zapalenia. Leczenie farmakologiczne powinno być intensywne i skojarzone ze względu na fakt, że największą aktywność choroby obserwuje się w pierwszych trzech latach od zachorowania [51]. Terapia powinna być zindywidualizowana i mieć na celu zmniejszenie aktywności zapalnej i

immunologicznej choroby, by zapobiegać postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych, osteoporozy oraz powikłaniom choroby amylogidozą i zahamowaniu wzrostu. Wskazane jest, aby uwzględniała ona oprócz stopnia zaawansowania choroby i jej aktywności również obecność chorób współistniejących, wcześniej stosowane leczenie oraz możliwości chorego i systemu ochrony zdrowia. Zadaniem zastosowanej terapii jest zainicjowanie i utrzymanie remisji choroby [51, 30, 3].

Ze względu na fakt, że chorzy z MIZS niekiedy wymagają wieloletniej terapii istotne jest nawiązanie partnerskich relacji z dzieckiem i jego rodziną, co może poprawić stosowanie się do zaleceń dotyczących terapii [30]. Chory powinien pozostawać pod opieką ośrodka reumatologii dziecięcej, który ustala indywidualny plan leczenia. Po zakończeniu wzrostu w przypadku wystąpienia zmian destrukcyjnych, wykonuje się zabiegi artroplastyki biodra lub kolana [57].

Podstawowymi lekami, które stosowane są w leczeniu MIZS, są leki modyfikujące przebieg choroby. Najczęściej stosowanym DMARD jest metotreksat z jednoczesną suplementacją kwasem foliowym. Aktualnie w analizowanym wskazaniu stosowany jest również leflunomid. W terapii skojarzonej z metotreksatem stosowane są m.in. cyklosporyna A, sulfasalazyna lub hydroksychlorochina, chlorochina. Ponadto stosowane są również glikokortykosteroidy (najczęściej stosowane dożylnie lub dostawowo) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne [57, 3, 38]. Przełomem w leczeniu m.in. MIZS było wprowadzenie leków biologicznych. Mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i dołączane do dotychczas stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby, w szczególności metotreksatu oraz glikokortykosteroidów [51, 57]. Aktualnie w Polsce we wskazaniu MIZS zarejestrowane są 4 leki biologiczne: adalimumab, etanercept, abatacept i tocilizumab [39, 12, 15, 13].

Szczegółowy opis leków, które mogą być stosowane w leczeniu MIZS zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Leki stosowane w leczeniu MIZS

Grupa leków/lek		Opis
Leki przeciwzapalne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Cechują się one działaniem przeciwbólowym i przeciwzapalnym. Hamując cyklooksigenazę, zmniejszają produkcję prostaglandyn, które odpowiedzialne są za nasilenie fizjologicznych mechanizmów bólu oraz poszerzenie naczyń krwionośnych w przebiegu zapalenia. Mogą być one stosowane u większości dzieci w momencie wystąpienia pierwszych objawów choroby, jeszcze przed postawieniem ostatecznej diagnozy. Zwykle są one bardzo dobrze tolerowane przez dzieci.
Glikokortykosteroidy		Glikokortykosteroidy stosowane w małych dawkach wiążą się z receptorem cytoplazmatycznym, co powoduje powstawanie kompleksu glikokortykosteroid-receptor, który przyłącza się do DNA, indukując transkrypcję przeciwzapalnych białek oraz hamując transkrypcję prozapalnych białek. Gdy GKS (glikokortykosteroidy) stosowane są w dużych dawkach, wykazują działanie pozagenowe, w tym również wpływają na apoptozę komórek procesu zapalnego. W leczeniu MIZS stosowane są one w postaci wstrzyknięć dostawowych lub ogólnoustrojowo.
Leki modyfikujące przebieg choroby	Metotreksat	Metotreksat jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu MIZS. Jest on lekiem hamującym reduktazę dihydrofolianową oraz inne enzymy. Pomimo, iż brak jest dowodów naukowych o dużej wiarygodności, w celu zmniejszenia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w czasie stosowania MTX zalecane jest przyjmowanie kwasu foliowego. W Polsce finansowany ze środków publicznych w postaci doustnej oraz podskórnej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz m.in. chorobach automimmunizacyjnych nieuwzględnionych w ChPL. Finansowany jest również w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> w którym stosowany jest w terapii skojarzonej z lekami biologicznymi oraz w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby</i> .
	Sulfasalazyna	Sulfasalazyna jest alternatywnym do MTX lekiem modyfikującym przebieg choroby i często jest ona stosowana w leczeniu zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien. Jest ona analogiem sulfonamidu (sulfapyridyny) powstałym z jego połączenia z salicylanem (kwasem 5-aminosalicylowym). W Polsce finansowana poza wskazaniem rejestracyjnym m.in. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.
	Leflunomid	Leflunomid wykazuje właściwości immunomodulujące i immunosupresyjne, działa antyproliferacyjnie i przeciwzapalnie. Za działanie lecznicze odpowiedzialny jest prawdopodobnie metabolit leflunomidu – A771726. Nie jest zarejestrowany w leczeniu MIZS, jednak aktualnie jest finansowany ze środków publicznych poza wskazaniem rejestracyjnym, u chorych po niepowodzeniu lub w przypadku nietolerancji MTX.

Grupa leków/lek		Opis
	Chlorochina	Lek przeciwmalaryczny. Nie jest zarejestrowany w leczeniu MIZS, jednak aktualnie jest finansowany ze środków publicznych poza wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.
	Hydroksychlorochina	Lek przeciwmalaryczny działaniu antyreumatycznym. Nie znajduje się aktualnie na wykazie leków dopuszczonych do obrotu w Polsce. W 2012 roku wydano 563 zgód na jego refundację oraz 752 zgody na sprowadzenie produktu (brak szczegółowych informacji w jakich wskazaniach).
Leki biologiczne	Inhibitory TNF	Etanercept (ETN) jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym receptora ludzkiego TNF. TNF-alfa jest to cytokina prozapalna, której stężenie zwiększa się w przebiegu MIZS. Zarejestrowany w Polsce w leczeniu MIZS, finansowany w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> u chorych od 4 r.ż.
		Adalimumab to w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw TNF-alfa. Zarejestrowany w Polsce w leczeniu MIZS, finansowany w ramach <i>Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> u chorych od 13 r.ż.
	Inhibitory limfocytów T	Abatacept to w pełni ludzkie białko fuzyjne składające się z pozakomórkowej domeny antygeny 4 obecnego na cytotoksycznych limfocytach. W Polsce zarejestrowany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF. Nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, jednak może być finansowany w czasie pobytu w szpitalu w ramach JGP.
Leki blokujące interleukinę 6	Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny 6 (IL-6). IL-6 jest najważniejszą cytokiną zapalną w MIZS o uogólnionym początku. W Polsce zarejestrowany we wskazaniu leczenie czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym u chorych w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami systemowymi. Może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u chorych, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX. Nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, jednak może być finansowany w czasie pobytu w szpitalu w ramach JGP.	

Grupa leków/lek		Opis
Inne metody leczenia	Cyklosporyna	Cyklosporyna hamuje aktywację limfocytów T i zmniejsza produkcję cytokin, takich jak IL-2, IL-3, IL-4 i IFN. Podawana jest w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie oraz w zespole hemofagocytarnym w przebiegu MIZS. Nie jest zarejestrowana w leczeniu MIZS, jednak aktualnie jest finansowana ze środków publicznych poza wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.
	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego może być pomocne w uzyskaniu remisji u chorych, u których dotychczas zastosowane leczenie nie było skuteczne. Kryteria kwalifikacji obejmują MIZS o ciężkim przebiegu, długotrwałą aktywność choroby, nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego oraz przeciwzapalnego, toksyczność dotychczas stosowanego leczenia lub jego nietolerancję. Zabieg związany jest z dużą chorobowością i śmiertelnością.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [30, 38, 39, 12, 15, 14, 1, 32]

3.9.1. Wytyczne zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii MIZS:

- wytyczne *German Society for Pediatric Rheumatology* (GKJR, niemieckie stowarzyszenie reumatologii dziecięcej) z 2012 roku, dotyczące leczenia MIZS [17];
- wytyczne *American College of Rheumatology* (ACR, Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) z 2011 roku dotyczące leczenia MIZS [8];
- wytyczne *The Royal Australian College of General Practitioners* (RACGP, Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych) z 2009 roku dotyczące diagnozy i leczenia MIZS [58];
- wytyczne *British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology* (BSPAR, brytyjskie stowarzyszenie reumatologii dzieci i młodzieży) z 2009 roku, dotyczące standardów opieki nad chorymi z MIZS [9].

Zgodnie z wytycznymi zagranicznymi wybór odpowiedniej terapii jest zależny od stopnia aktywności choroby (m.in. ocena liczby zajętych stawów, rodzaju stawów objętych zapaleniem) oraz występowania określonych czynników rokowniczych. Odnalezione wytyczne zawierają informacje o różnej szczegółowości, w związku z

czym nie jest możliwe stwierdzenie z całą pewnością, iż zalecenia w nich zawarte są w pełni spójne.

W przypadku choroby o łagodnym nasileniu terapia rozpoczyna się od NLPZ. W ramach leczenia pierwszoliniowego stosowane są też glikokortykosteroidy, które mogą być podawane dostawowo, doustnie lub dożylnie, jednak ich długookresowe podawanie nie jest wskazane. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby zastosowanie znajduje głównie metotreksat. Stosowane mogą być również sulfasalazyna (głównie u chorych z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz leflunomid (jest stosowany rzadziej niż metotreksat głównie ze względu na mniejsze doświadczenie w jego stosowaniu). W odniesieniu do możliwości zastosowania hydroksychlorochiny, inhibitorów kalcyneuryny, immunoglobulin stosowanych dożylnie oraz talidomidu w większości przypadków ich zastosowanie jest wątpliwe lub nieuzasadnione.

Spośród inhibitorów TNF stosowane są adalimumab oraz etanercept. Zwyczajowo podawane są one u chorych leczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby i/lub glikokortykosteroidami. Preferowane jest ich stosowanie w terapii skojarzonej z metotreksatem, jednak mogą być również stosowane jako monoterapia. Istnieje również możliwość zastosowania abataceptu, jednak jest on używany u chorych, którzy wcześniej stosowali inhibitory TNF. Wytyczne amerykańskie wskazują rytuksymab (w Polsce niezarejestrowany w leczeniu MIZS) jako jedną z opcji terapeutycznych, u chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF oraz abataceptem. Wytyczne niemieckie wskazują ponadto na możliwość zastosowania anakinry³ lub tocilizumabu w leczeniu nawrotowej postaci choroby, a wytyczne amerykańskie anakinry u chorych z uogólnioną postacią choroby (bez zapalenia stawów jeśli występuje gorączka oraz z aktywnym zapaleniem stawów u chorych wcześniej leczonych metotreksatem lub inhibitorami TNF lub abataceptem).

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

³ W Polsce lek ten nie jest zarejestrowany w leczeniu MIZS

Tabela 8.
Podsumowanie wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia MIZS

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
GKJR 2012 [17]	Zastosowanie NLPZ (diklofenak, naproksen, ibuprofen, indometacyna) jest rekomendowane w leczeniu MIZS.	Poziom dowodów I i II, rekomendacja A*
	Jeśli wymienione wyżej NLPZ są przeciwwskazane można zastosować celekoksyb.	Poziom dowodów I, rekomendacja B-C*
	Jako część leczenia pierwszoliniowego można podać dostawowo heksacetonid triamcynolonu. Jego zastosowanie wpływa na poprawę w zakresie zapalenia miejscowego, bólu, obrzęku oraz zakresu ruchomości stawów.	Poziom dowodów II, rekomendacja A*
	Heksacetonid triamcynolonu jest skuteczniejszy niż acetonid triamcynolonu w zakresie indukowania remisji miejscowej.	Poziom dowodów I, rekomendacja B*
	Stosowanie glikokortykosteroidów jest rekomendowane jako terapia szybko działająca w przypadku chorych na MIZS o wysokiej aktywności. Są one stosowane w leczeniu dzieci i młodzieży z uogólnionym MIZS, objawami MIZS w narządach (np. zapaleniem naczyń oka, wysiękiem osierdziowym), seropozytywnym wielostawowym MIZS i jako terapia łącząca aż do czasu całkowitej odpowiedzi terapeutycznej na DMARDs.	Poziom dowodów III, rekomendacja A*
	Długookresowe stosowanie glikokortykosteroidów nie jest rekomendowane. Ciągłe stosowanie co najmniej 0,2 mg ekwiwalentu prednizolonu (PRED) na kilogram masy ciała niesie ze sobą wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych, dlatego nie jest rekomendowane.	Poziom dowodów III, rekomendacja A*
	Metotreksat, leki biologiczne oraz immunosupresyjne są stosowane u dzieci i młodzieży z wielostawową postacią MIZS w sytuacji, gdy NLPZ i miejscowo stosowane GKS nie przyniosły rezultatu. Mogą być one stosowane łącznie z NLPZ i GKS. Ich cechą jest opóźnione występowanie efektu terapeutycznego np. po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii.	b/d
	Zastosowanie MTX jest rekomendowane z powodu jego udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa. Jest on stosowany w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego NLPZ i/lub GKS stosowanych miejscowo, potrzeby ciągłego stosowania GKS i/lub wysokiej aktywności choroby. Skuteczność MTX (doustny lub podskórny) jest najczęściej osiągana przy dawce 10 do 15 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała.	Poziom dowodów I, rekomendacja A*
	Zastosowanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest rekomendowane, jeżeli MTX lub etanercept nie wykazują wystarczającego efektu	Poziom dowodów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	terapeutycznego lub nie mogą być stosowane z innych przyczyn.	II, rekomendacja B*
	Skuteczność etanerceptu i adalimumabu w leczeniu wielostawowej postaci MIZS jest udowodniona. Zastosowanie inhibitorów TNF-alfa jest wskazane w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego NLPZ, miejscowo stosowanych GKS i braku odpowiedzi na MTX.	Poziom dowodów I, rekomendacja A*
	Zastosowanie anakinry i tocilizumabu jest rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z nawrotową postacią uogólnionego MIZS.	Poziom dowodów II, rekomendacja A*
	U chorych z wielostawową postacią MIZS bez objawów ogólnoustrojowych, nieodpowiadających na leczenie MTX i inhibitorami TNF można zastosować abatacept.	Poziom dowodów III, rekomendacja C*
ACR 2011# [8]	Zalecenia ogólne	
	<p><u>GKS w postaci iniekcji dostawowych</u> są rekomendowane w przypadku aktywnego zapalenia stawów niezależnie od terapii współistniejącej (brak DMARDs, niebiologiczne DMARDs lub biologiczne DMARDs) lub MIZS (rekomendacja C). Należy stosować heksacetonid triamcynolonu, dla którego wykazano wysoką skuteczność (poziom dowodów A). GKS stosowane dostawowo powinny przynieść oczekiwaną poprawę kliniczną na co najmniej 4 miesiące (poziom dowodów A). Krótszy czas trwania odpowiedzi na leczenie może wskazywać na konieczność zwiększenia dawki terapii ogólnoustrojowej. GKS podawane dostawowo, dla których odpowiedź na leczenie utrzymuje się co najmniej 4 miesiące, mogą być powtarzane w razie potrzeby.</p>	Poziom dowodów A do C**
	<p><u>MTX z inhibitorami TNF-alfa – kontynuacja terapii MTX</u> po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNF-alfa (etanercept lub adalimumab) jest rekomendowana u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie MTX (poziom dowodów B). Nie osiągnięto konsensusu w odniesieniu do kontynuacji lub zaprzestania stosowania MTX u chorych rozpoczynających terapię inhibitorami TNF-alfa w przypadku słabej odpowiedzi na wcześniejszą terapię MTX. Zasadność kontynuowania leczenia MTX po rozpoczęciu terapii infliksymabem została założona i nie była oceniana, z powodu wiadomego potencjału MTX w redukowaniu powstawania przeciwciał przeciwko infliksymabowi i spójności z charakterystyką infliksymabu.</p>	Poziom dowodów B**
	Zapalenie 4 lub mniej stawów w wywiadzie	
<p><u>Monoterapia NLPZ – rozpoczęcie monoterapii NLPZ</u> (bez iniekcji GKS) jest zalecane jako opcja terapeutyczna u chorych z niską aktywnością choroby, bez przykurczu stawów i bez niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B). Kontynuacja NLPZ jako monoterapii przez dłużej niż 2 miesiące jest nieodpowiednia u chorych z aktywną chorobą niezależnie od niekorzystnych czynników rokowniczych.</p> <p><u>GKS w postaci iniekcji dostawowych</u> (z dodatkową terapią lub bez niej) – zalecane są u wszystkich chorych z aktywną chorobą, niezależnie od stopnia jej aktywności, czynników rokowniczych lub przykurczu stawów (poziom dowodów C). Iniekcje dostawowe GKS należy stosować przy zastosowaniu heksacetonidu triamcynolonu (rekomendacja A), a oczekiwany czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosi co najmniej 4 miesiące (poziom dowodów A). Krótszy czas trwania odpowiedzi na leczenie może wskazywać na</p>	Poziom dowodów A do C**	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>potrzebę zwiększenia dawki terapii układowej. Dostawowe iniekcje GKS, dla których odpowiedź na leczenie utrzymuje się co najmniej 4 miesiące, mogą być powtarzane w razie potrzeby (poziom dowodów B).</p> <p><u>Metotreksat</u> – rekomendowany jest jako leczenie w pierwszej linii (bez wcześniejszej terapii) u chorych z wysoką aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C). Po wstępnej terapii przy zastosowaniu GKS w postaci iniekcji dostawowych, rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia MTX u chorych z wysoką aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych oraz u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C). Rozpoczęcie terapii MTX po wielokrotnych iniekcjach GKS jest rekomendowane u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych oraz chorych z niską aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C).</p> <p><u>Sulfasalazyna</u> – zastosowanie sulfasalazyny jest wskazane po leczeniu przy zastosowaniu dostawowych iniekcji GKS lub odpowiedniego cyklu leczenia NLPZ u chorych z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B). Zasadność stosowania tej terapii u chorych z MIZS bez zapalenia przyczepów ścięgniastych jest wątpliwa.</p> <p><u>Inhibitory TNF-alfa</u> – zastosowanie jest wskazane u chorych otrzymujących wcześniej dostawowe iniekcje GKS oraz 3-miesięczną terapię MTX w maksymalnej tolerowanej dawce miejscowej, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (rekomendacja C). Terapia przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa jest również zalecana u chorych, którzy otrzymywali iniekcje dostawowe GKS oraz 6 miesięczną terapię MTX, z wysoką aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C).</p> <p>Dodatkowo inhibitory TNF-alfa mogą być stosowane szczególnie u chorych z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wcześniej leczonych przy zastosowaniu dostawowych iniekcji GKS oraz odpowiedniego cyklu leczenia sulfasalazyną (bez wcześniejszej terapii MTX) z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od czynników rokowniczych (poziom dowodów C).</p> <p><u>Abatacept</u> - zasadność stosowania tej terapii przed zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa jest wątpliwa.</p> <p><u>Hydroksychlorochina</u> – monoterapia przy zastosowaniu hydroksychlorochiny (z jednoczesnym stosowaniem NLPZ lub bez nich) nie jest odpowiednia do stosowania u chorych z aktywnym zapaleniem stawów (poziom dowodów C).</p> <p><u>Leflunomid</u> – zastosowanie leflunomidu jest wątpliwe.</p> <p><u>Kombinacja niebiologicznych DMARDs</u> – zastosowanie kombinacji np. metotreksat plus sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina jest wątpliwe.</p>	
	Zapalenie co najmniej 5 stawów	
	<p><u>Monoterapia NLPZ</u> – rozpoczęcie monoterapii NLPZ (bez iniekcji GKS) u chorych z aktywną chorobą jest wątpliwe. Kontynuacja NLPZ jako monoterapii przez dłużej niż 2 miesiące jest nieodpowiednia u chorych z aktywną chorobą niezależnie od niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C).</p> <p><u>Metotreksat</u> – jest rekomendowany jako leczenie w pierwszej linii u chorych z wysoką aktywnością choroby niezależnie od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych oraz u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby oraz niekorzystnymi czynnikami</p>	Poziom dowodów A do D**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>rokowniczymi (rekomendacja B). Po co najmniej 1 miesiącu leczenia NLPZ, terapia przy zastosowaniu MTX jest zalecana u chorych z niską aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B). Po upływie 1-2 mies. leczenia NLPZ, rozpoczęcie leczenia MTX jest rekomendowane u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i bez niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B).</p> <p><u>Leflunomid</u> – na ogół preferowane jest stosowanie metotreksatu niż leflunomidu, ze względu na większe doświadczenie w jego stosowaniu. Jednakże terapia leflunomidem jest rekomendowana jako jedna z opcji terapeutycznych we wstępnym leczeniu chorych z wysoką aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B). Po krótkim cyklu leczenia NLPZ, rozpoczęcie terapii leflunomidem jest rekomendowane jako jedna z opcji terapeutycznych u chorych z wysoką aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych oraz chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B).</p> <p><u>Inhibitory TNF-alfa</u> – zastosowanie jest wskazane u chorych otrzymujących wcześniej 3 miesięczną terapię MTX lub leflunomidem w maksymalnej tolerowanej dawce miejscowej, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B). Terapia zalecana jest również u chorych, którzy otrzymywali MTX lub leflunomid przez 6 miesięcy, z niską aktywnością choroby, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (rekomendacja B). Zmiana terapii z jednego inhibitora TNF-alfa na inny jest rekomendowana u chorych otrzymujących terapię danym inhibitorem TNF-alfa od co najmniej 4 miesięcy, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C). Zmiana terapii na inhibitor TNF-alfa jest zalecana u chorych, którzy otrzymywali abatacept przez 3 miesiące, z wysoką aktywnością choroby, niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz u chorych, którzy otrzymywali abatacept przez 6 miesięcy, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od czynników prognostycznych (poziom dowodów D).</p> <p><u>Abatacept</u> – terapia abataceptem jest rekomendowana jako jedna z opcji terapeutycznych u chorych, którzy otrzymywali inhibitory TNF-alfa przez 4 miesiące, z wysoką aktywnością choroby, niezależnie od czynników rokowniczych lub umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B). Abatacept jest również rekomendowany u chorych, którzy sekwencyjnie otrzymywali więcej niż jeden inhibitor TNF-alfa, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych lub z niską aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B).</p> <p>Rytuksymab – terapia zalecana jest jako jedna z opcji terapeutycznych u chorych, którzy stosowali sekwencyjnie inhibitory TNF-alfa i abatacept, z wysoką aktywnością choroby, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych lub chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C). Pomimo że nie zostało to formalnie ocenione, istnieje konsensus co do faktu, iż rytuksymab może być bardziej odpowiedni dla chorych z pozytywnym testem na obecność czynnika reumatoidalnego.</p> <p><u>Anakinra</u> – zastosowanie anakinry jest wątpliwe.</p> <p><u>Hydroksychlorochina</u> – monoterapia przy zastosowaniu hydroksychlorochiny (z jednoczesnym stosowaniem NLPZ lub bez nich) nie jest odpowiednia do stosowania u chorych z aktywnym zapaleniem stawów (poziom dowodów A).</p> <p><u>Sulfasalazyna</u> - zastosowanie sulfasalazyny jest wątpliwe. Chorych z zapaleniem stawów związanych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych i zapaleniem co najmniej 5 stawów w wywiadzie nie analizowano jako oddzielnej kategorii w odniesieniu do możliwości</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	zastosowania tego leku. <u>Kombinacja niebiologicznych DMARDs</u> – zastosowanie kombinacji np. metotreksat lub sulfasalazyna i/lub hydroksychlorochina jest wątpliwe.	
	Aktywne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych	Poziom dowodów C**
	<u>Inhibitory TNF-alfa</u> – terapia przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa jest rekomendowana w większym stopniu u chorych z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych u chorych bez zajętych tych stawów. Leczenie rekomendowane jest u chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, którzy otrzymali odpowiedni cykl leczenia NLPZ z wysoką aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C). Jest ono również rekomendowane u chorych leczonych przez 3 miesiące MTX z wysoką aktywnością choroby niezależnie od czynników prognostycznych, lub umiarkowaną aktywnością choroby z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lub leczonych 6 miesięcy MTX z umiarkowaną aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C). Inhibitory TNF-alfa mogą być również stosowane u chorych leczonych przez 3 miesiące sulfasalazyną z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od czynników rokowniczych lub leczonych przez 6 miesięcy sulfasalazyną z niską aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów C).	
	Postać uogólniona MIZS z aktywnymi cechami zapalenia uogólnionego (bez aktywnego zapalenia stawów)	
	<p><u>Monoterapia NLPZ</u> – pomimo iż nie została ona formalnie oceniona, istnieje konsensus, że monoterapia NLPZ jest odpowiednia w czasie oceny klinicznej chorych z podejrzeniem uogólnionej postaci zapalenia stawów. Niniejsze wytyczne dotyczą chorych ze zdiagnozowanym uogólnionym MIZS. Rozpoczęcie (lub kontynuacja) monoterapii NLPZ są wątpliwe u chorych z gorączką. Rozpoczęcie terapii jest nieodpowiednie u chorych z gorączką oraz ogólną oceną aktywności choroby przez lekarza na 7 z 10 punktów (poziom dowodów D). Kontynuacja monoterapii NLPZ dłużej niż miesiąc jest nieodpowiednia u chorych z gorączką (poziom dowodów C).</p> <p>GKS stosowane układowo – ze względu na niemal całkowity brak opublikowanych dowodów naukowych nie przedstawiano szczegółowych informacji odnośnie dawek i dróg podania GKS. Terapia przy zastosowaniu GKS (z dodatkową terapią lub bez niej) jest rekomendowana jako wstępne leczenie u chorych z gorączką i ogólną oceną choroby przez lekarza na 7 z 10 punktów (poziom dowodów D). Terapia przy zastosowaniu GKS o działaniu układowym jest również rekomendowana u chorych leczonych do 2 tygodni NLPZ z gorączką (poziom dowodów C).</p> <p><u>Anakinra</u> – terapia jest zalecana dla wszystkich chorych z gorączką i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, niezależnie od terapii współistniejącej (poziom dowodów C). Jest ona również rekomendowana dla wszystkich chorych, u których utrwała się lub wystąpiła gorączka w czasie układowego stosowania GKS (poziom dowodów C).</p> <p><u>Inhibitory kalcyneuryny</u> – ich zastosowanie we wstępnym leczeniu chorych z gorączką bez aktywnego zapalenia stawów jest wątpliwe.</p> <p><u>Immunoglobuliny dożylnie</u> - ich zastosowanie we wstępnym leczeniu chorych z gorączką bez aktywnego zapalenia stawów jest wątpliwe.</p> <p><u>Metotreksat</u> – jego zastosowanie jest nieodpowiednie u chorych z gorączką bez aktywnego zapalenia stawów (poziom dowodów B).</p> <p><u>Talidomid</u> – jego zastosowanie we wstępnym leczeniu chorych z gorączką bez aktywnego zapalenia stawów jest wątpliwe.</p>	Poziom dowodów B do D**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p style="text-align: center;">Uogólnione MIZS z aktywnym zapaleniem stawów (bez cech aktywnego zapalenia uogólnionego)</p> <p><u>Monoterapia NLPZ</u> – monoterapia NLPZ (z GKS w postaci iniekcji dostawowych lub bez nich) jest zalecana u chorych z niską aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B). Domniemywa się, że większość chorych z nowozdiagnozowanym uogólnionym zapaleniem stawów otrzymałoby NLPZ w czasie procesu diagnostycznego. Kontynuacja monoterapii NLPZ (bez leczenia układowego) przez czas dłuższy niż 1 miesiąc jest wątpliwa u chorych z jakimkolwiek stopniem aktywności choroby, niezależnie od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów D).</p> <p><u>Metotreksat</u> – terapia jest zalecana u chorych z aktywnym zapaleniem stawów po nie więcej niż miesiącu monoterapii NLPZ (z dostawowymi iniekcjami GKS lub bez nich), niezależnie od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B).</p> <p><u>Anakinra</u> – rozpoczęcie terapii (dodanie leku) jest rekomendowane u chorych, którzy otrzymywali MTX z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C). Lek jest rekomendowany do stosowania u chorych stosujących MTX i inhibitory TNF-alfa lub MTX i abatacept, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów C). Pomimo, że nie zostało to formalnie ocenione, istnieje konsensus, że zastosowanie anakinry może być mniej odpowiednie w późniejszej fazie choroby w porównaniu z zastosowaniem jej we wcześniejszej fazie.</p> <p><u>Inhibitory TNF-alfa</u> – terapia inhibitorami TNF-alfa jest zalecana u chorych, którzy otrzymywali MTX przez 3 miesiące, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów B). Odpowiednim wydaje się zmiana terapii z anakinry na inhibitory TNF-alfa u chorych z aktywnością choroby umiarkowaną lub wysoką, niezależnie od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (poziom dowodów D). Istnieje jednak obawa odnośnie możliwości ujawnienia się utajonej choroby uogólnionej po zaprzestaniu stosowania anakinry.</p> <p><u>Abatacept</u> – terapia jest rekomendowana u chorych, którzy stosowali MTX i inhibitory TNF-alfa z wysoką aktywnością choroby, niezależnie od obecności niekorzystnych czynników rokowniczych lub umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (poziom dowodów B).</p> <p><u>Inhibitory kalcyneuryny</u> - ich zastosowanie jest nieodpowiednie u chorych z aktywnym zapaleniem stawów bez cech aktywnego zapalenia uogólnionego (poziom dowodów C).</p>	Poziom dowodów B do D**
RAGCP 2009 [58]	<p>Lekarze powinni rozważyć stosowanie <u>paracetamolu</u> w regularnych podzielonych dawkach w leczeniu umiarkowanego bólu u dzieci i młodzieży z MIZS.</p> <p>Lekarze powinni rozważyć przepisanie <u>kodeiny</u> w regularnych podzielonych dawkach jako dodatkowej terapii dodawanej do paracetamolu w leczeniu umiarkowanego bólu stawów u dzieci i młodzieży z MIZS</p> <p>Lekarze powinni przepisywać <u>NLPZ</u> jako leki inicjujące leczenie stosowane z wyboru w celu redukcji objawów zapalenia oraz związanego z nim bólu w leczeniu MIZS.</p> <p>Lekarze nie powinni przepisywać NLPZ stosowanych miejscowo w leczeniu MIZS.</p>	Rekomendacja C*** Rekomendacja D*** Rekomendacja B*** Rekomendacja D***

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Lekarze mogą poinformować chorych i ich rodziny, że chociaż nie ma wyników komplementarnych/alternatywnych w populacji dzieci z MIZS, istnieją ograniczone dowody (lub nie ma ich wcale, oprócz badań z placebo) odnośnie ich stosowania w populacji dorosłych z zapaleniem stawów. W wytycznych w ramach tej kategorii leków wskazano na możliwość zastosowania w zaawansowanej terapii: <u>GKS stosowanych dostawowo, doustnie lub dożylnie, DMARDs (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina) oraz leków biologicznych</u>	Rekomendacja D***
BSPAR 2009 [9]	Wszystkie dzieci i młodzież z MIZS powinny mieć zapewniony niezwłoczny dostęp do leków pozwalających na kontrolę choroby. Lekarz powinien dostosować najbardziej odpowiednią drogę podania leku. Leki, które mogą być stosowane to: <u>NLPZ, MTX a w niektórych przypadkach inne DMARDs, GKS, leczenie biologiczne przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa oraz inne leki immunosupresyjne.</u>	b/d

*Poziom dowodów I: dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego, poziom dowodów II: dowody z dobrze zaprojektowanych badań z grupą kontrolną bez randomizacji lub dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych, preferowane są badania wielośrodkowe lub grup badawczych lub analizy szeregów czasowych z lub bez interwencji. Przełomowe z badań bez grupy kontrolnej również mogą być rozpatrywane na tym poziomie dowodów, poziom dowodów III: informacje od autorytetów klinicznych, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów; Rekomendacja A: istnieją dobre dowody popierające rekomendację; Rekomendacja B: istnieją zadawalające dowody popierające rekomendację, Rekomendacja C: istnieją słabe dowody odnośnie korzyści i szkód powodowanych przez daną interwencję, rekomendacja może być wydane w oparciu o inne informacje

**Poziom dowodów A: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań randomizowanych (lub spójnych badań kohortowych, w których pytanie badawcze dotyczy prognozy); poziom dowodów B: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (np. badania kohortowe i kliniczno-kontrolne) lub ekstrapolację wyników z badań randomizowanych; poziom dowodów C: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań bez grupy kontrolnej (serie przypadków), ekstrapolację wyników z badań nierandomizowanych z grupą kontrolną lub znaczące ekstrapolacje z badań randomizowanych (np. badania na dorosłych z zapaleniem stawów są odnoszone na populację z MIZS lub badania dotyczące MIZS o początku wielostawowym na wyniki dotyczące MIZS o początku skąpostawowym), poziom dowodów D: rekomendacja została wydana w oparciu o opinię ekspertów bez wspierających ją opublikowanych wyników

***Rekomendacja B: dobre dowody – dostępnym dowodom naukowym można ufać w większości sytuacji klinicznych, Rekomendacja C: minimalna ilość dowodów – dostępne dowody w pewnym stopniu wspierają rekomendację, jednak należy zachowywać ostrożność w praktyce; Rekomendacja D: dowody słabe – dowody są słabe i zalecenia rekomendacji powinny być stosowane z ostrożnością

#szczegółowy opis aktywności choroby oraz czynników rokowniczych zamieszczono w załączniku rozdział 12.1

3.9.2. Rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 19 rekomendacji opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) lekami biologicznymi u dzieci i młodzieży:

Rekomendacje dla adalimumambu:

- rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z 2012 roku dotycząca leczenia adalimumabem aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4-17 lat [31];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* (HAS, Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2011 roku dotycząca leczenia adalimumabem progresywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4-17 lat [21];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2011 roku dotycząca leczenia aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4- 17 lat adalimumabem [53];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotyczące poszczególnych terapii dla australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2010 roku dotycząca leczenia adalimumabem ciężkiej, aktywnej, wielostawowej postaci MIZS [40];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2009 roku dotycząca leczenia adalimumabem progresywnej postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych w wieku 13-17 lat [22];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2009 roku dotycząca leczenia adalimumabem aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 13-17 lat [27].

Rekomendacje dla etanerceptu:

- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2013 roku dotycząca leczenia etanerceptem: zapalenia wielostawowego (z czynnikiem reumatoidalnym

pozytywnym lub negatywnym) i rozszerzonego zapalenia skąpostawowego z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów u dzieci i młodzieży od 2 r.ż. oraz leczenia łuszczycowego zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgien z zapaleniem stawów u chorych od 12 r.ż. [56];

- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2012 roku dotycząca leczenia etanerceptem wielostawowego MIZS u chorych od 2 r.ż. oraz łuszczycowego zapalenia stawów u chorych od 6 r.ż. [20];
- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2012 roku dotycząca leczenia etanerceptem aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych od 2 r.ż. [30];
- rekomendacja *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2002 roku dotycząca leczenia etanerceptem aktywnej wielostawowej postaci MIZS [24];

Rekomendacje dla abataceptu:

- rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2011 roku dotycząca leczenia abataceptem ciężkiej aktywnej postaci MIZS u chorych od 6 r.ż. [52];
- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2011 roku dotycząca leczenia abataceptem umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci MIZS u chorych od 6 r.ż. [25];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2011 roku dotycząca leczenia abataceptem ciężkiej aktywnej postaci MIZS [41];
- rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC, Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych) z 2009 roku dotycząca leczenia abataceptem dzieci chorych na MIZS [10];

Rekomendacje dla tocilizumabu:

- rekomendacja *Canadian Expert Drug Advisory Committee* z 2012 roku dotycząca leczenia tocilizumabem aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym [11];

- rekomendacja *Haute Autorite de Sante* z 2012 roku dotycząca leczenia tocilizumabem aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym u chorych od 2 r.ż. [26];
- rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2011 roku dotycząca leczenia tocilizumabem ciężkiej aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym u chorych poniżej 18 r.ż. [42];
- rekomendacja *National Institute for Clinical Excellence* z 2011 roku dotycząca leczenia tocilizumabem MIZS o początku uogólnionym u chorych od 2 r.ż. [36];
- rekomendacja *The National Health Service North East Treatment Advisory Group* (NHS NETAG, jest to podgrupa *North East Specialised Commissioning Operating Group*, jej celem jest zapewnienie wspólnej dla całego regionu polityki zdrowotnej, umożliwiającej równy dostęp do klinicznie określonego właściwego leczenia dla wszystkich chorych, wymagających terapii niezatwierdzonej przez NICE) z 13 lipca 2010 roku dotycząca leczenia tocilizumabem MIZS o początku wielostawowym [37].

Wszystkie odnalezione dla adalimumabu rekomendacje były pozytywne. Dotyczą one zastosowania tego leku (w skojarzeniu z metotrekstem lub w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu bądź gdy kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana) w leczeniu aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych nieodpowiadających wystarczająco na leczenie co najmniej jednym DMARD. Starsze rekomendacje dotyczyły grupy chorych w wieku od 13 do 17 lat, jednak nowe poszerzają wskazanie dla adalimumabu i dotyczą chorych w wieku od 4 do 17 lat. Dodatkowo, w rekomendacji PBAC z 2010 roku wskazano, że adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację dla leczenia chorych powyżej 18 r.ż. z uwzględnieniem ograniczeń, wymaganych przez Australijskie Ministerstwo Zdrowia.

Rekomendacje dotyczące stosowania etanerceptu również były pozytywne. Najstarsza z nich została wydana przez NICE w 2002 roku i dotyczy stosowania etanerceptu u chorych w wieku od 4 do 17 r.ż. z aktywną wielostawową postacią MIZS, nieodpowiadających wystarczająco lub nietolerujących terapii metotreksatem. Dwie kolejne, z 2012 roku, wydane przez SMC i HAS dotyczyły szerszej populacji obejmującej chorych od drugiego roku życia, natomiast rekomendacja SMC 2013

wskazywała na możliwość stosowania etanerceptu nie tylko u chorych z zapaleniem wielostawowym, ale również zapaleniem skąpostawowym z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów.

Odnaleziono również 4 rekomendacje dotyczące stosowania abataceptu. Trzy z nich były pozytywne, a jedna odroczone. Pozytywne rekomendacje dla abataceptu wydane przez SMC i HAS w 2011 roku dotyczyły podawania tego leku u chorych od 6 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią MIZS, nieodpowiadających wystarczająco na leczenie innymi DMARD, w tym co najmniej 1 inhibitor TNF. Z kolei pozytywna rekomendacja CEDAC z 2009 roku rekomendowała stosowanie abataceptu u dzieci z MIZS, które nie tolerują lub wykazują niewystarczającą odpowiedź na terapię przy zastosowaniu etanerceptu. Wydanie rekomendacji zostało odroczone w 2011 roku przez PBAC ze względu na obawy związane z tym, że lek może nie być tak skuteczny jak komparatory w analizowanej populacji docelowej.

W analizie zostało uwzględnionych również 5 rekomendacji dotyczących stosowania tocilizumabu. Trzy spośród nich były pozytywne, a w dwóch wyodrębniono podgrupy chorych na MIZS, dla których rekomendacje były pozytywne lub negatywne. Wszystkie pozytywne rekomendacje dotyczyły zastosowania tocilizumabu u chorych z uogólnionym MIZS. Czynnikiem różniącym była grupa wiekowa, której dotyczyły oraz wymagana wcześniejsza terapia. Rekomendacje CEDAC z 2012 roku, HAS z 2012 roku, NICE z 2011 roku wskazywały na możliwość stosowania leku u chorych w wieku co najmniej 2 lat, w rekomendacji PBAC z 2011 roku określono jedynie, że dotyczy ona chorych przed 18 r.ż., natomiast w rekomendacji NHS NETAG z roku 2010 nie podano informacji o grupie wiekowej. W odniesieniu do wymaganych wcześniej terapii, zgodnie z rekomendacjami CEDAC z 2012 roku i HAS z 2012 roku do terapii kwalifikują się chorzy, którzy w niewystarczającym stopniu odpowiedzieli na terapię za pomocą NLPZ i systemowych GKS. W rekomendacji NICE 2011 dodatkową (oprócz NLPZ i GKS) terapią, której uprzednie zastosowanie było wymagane jest metotreksat. W rekomendacji PBAC z roku 2011, nie wskazano jakie leki powinny być wcześniej stosowane, jednak określono szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych do leczenia. Zgodnie z rekomendacją NHS NETAG z roku 2010

tocilizumab powinien być stosowany u chorych wcześniej leczonych etanerceptem i adalimumabem, jako terapia alternatywna do anakinry.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Adalimumab		
AWMSG 2012 [31]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab w połączeniu z metotreksatem jest rekomendowany w leczeniu aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4 - 17 lat, nieodpowiadających wystarczająco na leczenie co najmniej 1 DMARD. • Adalimumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu bądź gdy kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana. • Adalimumab powinien być przepisywany tylko przez specjalistę.
HAS 2011 [21]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab w połączeniu z metotreksatem uzyskał pozytywną rekomendację, aby pozostał na liście leków refundowanych przez National Health Insurance oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w leczeniu wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4 – 17 lat, nieodpowiadających zadowalająco na leczenie co najmniej 1 DMARD. • Adalimumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu bądź gdy kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana. • Zaznaczono, iż Rada Przejrzystości oczekuje przesłania wyników dotyczących analizy profilu bezpieczeństwa stosowania adalimumabu chorych w wieku 13-17 lat w 10 letnim okresie obserwacji w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem. Ponadto Rada chciałaby otrzymać wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa stosowania adalimumabu u dzieci w wieku 4-12 lat w 10-letnim okresie obserwacji.
SMC 2011a [29]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w połączeniu z metotreksatem, w leczeniu aktywnej wielostawowej postaci MIZS u chorych w wieku 4-17 lat, nieodpowiadających w wystarczający sposób na leczenie co najmniej 1 DMARD. • Adalimumab może być podawany w monoterapii w przypadku stwierdzenia nietolerancji na metotreksat lub gdy kontynuacja leczenia nim jest niewskazana. • Adalimumab nie był badany u dzieci poniżej 4 r.ż. • Dostęp do terapii adalimumabem powinien być kontrolowany przez specjalistyczne ośrodki reumatologiczne (włączając te zajmujące się reumatologią dziecięcą). • Leczeniem z wyboru jest skojarzona terapia: adalimumab i metotreksat. • Dawki dla chorych w tym przedziale wiekowym są określone na podstawie obliczonej powierzchni ciała.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2010 [26]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej aktywnej wielostawowej postaci MIZS, na podstawie wykonanej analizy minimalizacji kosztów względem etanerceptu. • Adalimumab uzyskał również pozytywną rekomendację dla leczenia chorych powyżej 18 r.ż. z uwzględnieniem ograniczeń, wymaganych przez Australijskie Ministerstwo Zdrowia. • Zaleca się stosowanie terapii skojarzonej: adalimumab i metotreksat, z uwagi na udowodnioną większą skuteczność takiego połączenia. W związku z powyższym Komisja uznała, że nie należy zmieniać wskazania, w którym kładzie się nacisk na stosowanie adalimumabu z metotreksatem, jeśli chory toleruje takie leczenie. • Komisja uznała, że we wskazaniu należy dopuścić możliwość zamiennego stosowania z etanerceptem oraz możliwość trzech prób (dwie próby z zastosowaniem jednego z leków: adalimumabu lub etanerceptu oraz jednej próby z zastosowaniem drugiego leku).
HAS 2009 [22]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia na listę leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w nowym wskazaniu: progresywne wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u chorych w wieku 13-17 lat, nieodpowiadających w wystarczającym stopniu na leczenie DMARD. Wskazanie dotyczy leczenia w skojarzeniu z metotreksatem. Adalimumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana. • Zaznaczono, iż Komitet Przejrzystości chciałby otrzymać wyniki badań, pochodzących z codziennej praktyki klinicznej, wymaganych przez EMA w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem.
SMC 2009 [27]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab został zatwierdzony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w połączeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnej wielostawowej postaci MIZS u młodzieży w wieku 13-17 lat, nieodpowiadających wystarczająco na leczenie co najmniej 1 DMAR. • Adalimumab może być podawany jako monoterapia, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem jest niemożliwa. • Dostęp do terapii adalimumabem powinien być kontrolowany przez specjalistyczne ośrodki reumatologiczne (włączając te zajmujące się reumatologią dziecięcą). • Adalimumab został uprzednio zatwierdzony przez SMC do leczenia chorych od 18 r.ż. w powyższym wskazaniu.
Etanercept		
SMC 2013 [32]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu zapalenia wielostawowego (z czynnikiem reumatoidalnym pozytywnym lub negatywnym) i zapalenia skąpostawowego z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów u chorych od 2 r.ż., nieopowiadających właściwie lub nietolerujących leczenia metotreksatem. • Etanercept jest też rekomendowany w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów oraz zapalenia przyczepów ścięgien z zapaleniem stawów u chorych od 12 r.ż., nieopowiadających właściwie bądź nietolerujących, odpowiednio, metotreksatu lub standardowej terapii. • Dostęp do terapii etanerceptem powinien być kontrolowany przez specjalistyczne ośrodki reumatologiczne (włączając te zajmujące się reumatologią dziecięcą).

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2012 [22]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia na listę leków refundowanych przez <i>National Health Insurance</i> oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w rozszerzonym wskazaniu: wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) u chorych od 2 r.ż. (rekomendowana dawka 25 mg) oraz łuszczykowe zapalenie stawów u dzieci od 6 r.ż. • Komitet Przejrzystości ma nadzieję, że podmiot odpowiedzialny uzupełni długoterminowe dane dotyczące m.in. tolerancji stosowania etanerceptu u chorych od 2 do 3 r.ż. z MIZS. Dane te mogą być zbierane w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem.
SMC 2012 [30]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland u chorych od 2 r.ż. z aktywną wielostawową postacią MIZS, nieopowiadających właściwie na leczenie metotreksatem lub z przeciwwskazaniami do tego leczenia. • Dostęp do terapii etanerceptem powinien być kontrolowany przez specjalistyczne ośrodki reumatologiczne (włączając te zajmujące się reumatologią dziecięcą).
NICE 2002 [24]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept jest rekomendowany w leczeniu chorych w wieku 4-17 lat z aktywną wielostawową postacią MIZS, nieopowiadającą wystarczająco na leczenie metotreksatem lub nietolerujących terapii metotreksatem. • Etanercept należy przepisywać zgodnie z odpowiednią częścią protokołu Brytyjskiej Grupy Reumatologii Pediatricznej (ang. <i>British Paediatric Rheumatology Group</i>, BPRG), określającą kryteria kwalifikacji do leczenia etanerceptem, a także kryteria wykluczenia oraz przerwania leczenia (w szczególności leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia ciężkiej toksyczności spowodowanej stosowanymi lekami lub z powodu braku odpowiedzi na leczenie przez 6 mies.). • Decyzja o rozpoczęciu leczenia etanerceptem powinna być podjęta przez lekarza doświadczonego w leczeniu MIZS, pracującego w specjalistycznej klinice reumatologii dziecięcej. W 2002 roku nie było dowodów uzasadniających stosowanie terapii etanerceptem dłużej niż 2 lata, dlatego też kontynuacja leczenia powinna być uzależniona od monitorowania aktywności choroby oraz indywidualnej skuteczności klinicznej.
Abatacept		
SMC 2011 [28]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w połączeniu z metotreksatem, u chorych od 6 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią MIZS, nieopowiadających wystarczająco na leczenie innymi DMARD, w tym co najmniej 1 inhibitorem TNF. • Abatacept nie był badany u chorych poniżej 6 r.ż. • Dostęp do terapii abataceptem powinien być kontrolowany przez specjalistyczne ośrodki reumatologiczne (włączając te zajmujące się reumatologią dziecięcą).
HAS 2011 [25]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Abatacept uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej aktywnej postaci wielostawowego MIZS u chorych od 6 r.ż., którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na co najmniej jeden DMARD w tym co najmniej 1 inhibitor TNF. • Abatacept nie był badany u chorych poniżej 6 r.ż.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2011 41]	Odroczona	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja dla abataceptu została odroczone. PBAC wskazał, że istnieje potrzeba stosowania abataceptu u małej grupy chorych z MIZS, ponieważ zapewnia on alternatywę dla leków biologicznych o innym mechanizmie działania, jednak istnieje obawa, że może on nie być tak skuteczny jak dwa inne inhibitory TNF finansowane w tym wskazaniu, w szczególności jeśli jest stosowany w 2. lub 3. linii leczenia, które jest najlepszym umiejscowieniem tego leku w schemacie leczenia.
CEDAC 2009 [10]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Abatacept jest rekomendowany w leczeniu MIZS u dzieci, które nie tolerują lub nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na terapię etanerceptem. Wstępna terapia powinna trwać maksymalnie 16 tygodni. Powtórne leczenie powinno być dozwolone tylko dla dzieci, które dobrze odpowiedziały na wstępną terapię a następnie wystąpiło u nich zaostrzenie choroby.
Tocilizumab		
CEDAC 2012 [11]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab jest rekomendowany w leczeniu aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym u chorych od 2 roku życia, odpowiadających w wystarczającym stopniu na leczenie NLPZ i systemowymi kortykosteroidami (z lub bez metotreksatu)
HAS 2012 [26]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab uzyskał pozytywną rekomendację dla włączenia na listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia w nowym wskazaniu: leczenie aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym u chorych od 2 roku życia, odpowiadających w wystarczającym stopniu na leczenie NLPZ i systemowymi kortykosteroidami. Lek może być stosowany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX lub gdy jego podawanie jest niewskazane) lub w terapii skojarzonej z MTX. Komitet Przejrzystości chciałby być informowany o wynikach badań prowadzonych w kontekście Planu Zarządzania Ryzykiem, szczególnie tych pochodzących z europejskich rejestrów.
PBAC 2011 [42]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci MIZS o początku uogólnionym u chorych poniżej 18 r.ż. spełniających określone kryteria* (terapia prowadzona przez reumatologa dziecięcego lub pod nadzorem centrum pediatrycznego) w oparciu o analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z adalimumabem i etanerceptem.
NICE 2011 [36]	Pozytywna/ negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab jest rekomendowany w leczeniu MIZS o początku uogólnionym u dzieci od 2 r.ż., nieodpowiadających wystarczająco na leczenie NLPZ, systemowe leczenie kortykosteroidami i metotreksatem. Pozytywna rekomendacja została wydana pod warunkiem udostępnienia przez producenta tocilizumabu z uzgodnionym rabatem cenowym (w ramach programu zwiększenia dostępu chorych do leczenia). Tocilizumab nie jest rekomendowany w leczeniu MIZS o początku uogólnionym u dzieci od 2 r.ż., odpowiadających na leczenie metotreksatem lub nieleczonych wcześniej metotreksatem; Dzieci i młodzież chorzy na MIZS o początku uogólnionym leczeni tocilizumabem, którzy nie spełniają kryteriów z podpunktu pierwszego. powinni mieć możliwość kontynuacji terapii do chwili, podjęcia decyzji, że jej dalsze stosowanie nie jest już odpowiednie. Decyzja ta powinna być podjęta przez lekarzy klinicystów po konsultacji z chorym i/lub jego rodzicami bądź opiekunami.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NHS NETAG 2010 [23]	Pozytywna/negatywna	<ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab uzyskał pozytywną rekomendację w leczeniu i MIZS o początku uogólnionym u chorych leczonych wcześniej etanerceptem i adalimumabem. Jest rekomendowany jako alternatywne leczenie do terapii anakinrą przez NHS North East.• Tocilizumab nie jest rekomendowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenie stawów przez NHS North East.

*w rekomendacji przedstawiono szczegółowe kryteria rozpoczynania, zmiany oraz kontynuacji terapii, jednak zdecydowano, że ich pełen opis nie jest konieczny;

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [22, 23, 20, 37, 35, 36, 40, 54, 52, 53, 55, 7, 56, 25, 41, 10, 11, 26, 42]

3.9.3. Wytyczne polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii MIZS:

- *Rutkowska-Sak 2009*, stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z 2009 roku [51].

W polskich wytycznych wskazano, że w leczeniu MIZS zastosowanie znajdują leki modyfikujące przebieg choroby takie jak: metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, chlorochina, cyklofosfamid oraz azatiopryna. Często stosuje się również glikokortykosteroidy w postaci wlewów dożylnych, doustnie, dostawowo lub okołostawowo, a w niektórych przypadkach dożylne wlewy immunoglobulin.

Terapia biologiczna powinna być rozpoczynana we wczesnej fazie choroby. W chwili wydania wytycznych w leczeniu MIZS w Polsce zarejestrowane były dwa leki biologiczne: adalimumab i etanercept. Leki te mogą być stosowane w monoterapii, jak również w terapii skojarzonej z lekami modyfikującymi przebieg choroby, w szczególności metotreksatem oraz glikokortykosteroidami.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wytyczne polskie dotyczące zastosowania terapii biologicznej w leczeniu MIZS

Publikacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Rutkowska-Sak 2009 [51]	Strategia leczenia MIZS jest zależna od typu początku i przebiegu choroby. Do czasu postawienia diagnozy stosowane jest leczenie objawowe niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, redukującymi ból i zapalenie. Natychmiast po ustaleniu rozpoznania należy rozpocząć leczenie farmakologiczne modyfikujące przebieg choroby. Farmakoterapia powinna być intensywna i skojarzona ze względu na największą aktywność choroby w czasie pierwszych 3 lat od zachorowania. W leczeniu stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby, m.in.: metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, chlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna. Często stosowane są też glikokortykosteroidy jako wlewy dożylne w	b/d

Publikacja	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>uogólnionej postaci choroby, doustnie, dostawowo i okołostawowo.</p> <p>W niektórych przypadkach w szczególności w przypadku uogólnionej postaci choroby stosowane są dożylnie wlewy immunoglobulin.</p> <p>U chorych z dużą aktywnością choroby, jeśli po leczeniu nie uzyskano poprawy, można rozpocząć stosowanie terapii biologicznej.</p> <p>Celem farmakoterapii powinno być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, tak, aby zapobiegać postępującej dysfunkcji narządów ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych, osteoporozy i powikłań choroby amyloidozą oraz zahamowaniu wzrastania.</p> <p>W związku z powyższym terapię biologiczną należy rozpocząć we wczesnej fazie choroby. Intensywna terapia w tym okresie może zapobiec wystąpieniu nieodwracalnych zmian w stawach oraz umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych.</p> <p>Na dzień 1 stycznia 2009 roku w Polsce w leczeniu MIZS zarejestrowane były dwa leki biologiczne: etanercept i adalimumab.</p> <p>Mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i dołączane do dotychczas stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby, w szczególności metotreksatu oraz glikokortykosteroidów.</p> <p>W przypadku wystąpienia infekcji bakteryjnej lub wirusowej (np. zapalenia górnych dróg oddechowych) zaleca się opuszczenie należytnej dawki leku biologicznego aż do czasu ustąpienia objawów.</p> <p>Kryteriami wykluczającymi leczenie biologiczne u dzieci i młodzieży z MIZS są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA*); • przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy; • przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywne infekcje cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis carinii</i>, opornych na leki atypowych zapaleń płuc, zakażenia gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienia rozsianego; • wystąpienie pancytopenii i anemii aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat; • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. 	

*ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
 Źródło: opracowanie własne na podstawie [51]

3.9.4. Rekomendacje polskie

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty wydane przez AOTM dotyczące finansowania leków biologicznych w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów:

- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*” jako świadczenia gwarantowanego [4];
- Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. 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 [3];
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych [35];
- Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*” w dotychczasowym kształcie [2].

Rekomendacje i stanowiska Rady Konsultacyjnej oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

Do chwili obecnej (stan na dzień 26.08.2013 r.) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości AOTM oraz Prezes AOTM wydali 4 dokumenty, w których opiniowano leki stosowane w ramach programu lekowego *Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Nie odnaleziono innych rekomendacji dla leków biologicznych dla analizowanego wskazania. Poniżej przedstawiono rekomendacje i stanowiska dla świadczenia opieki zdrowotnej „*Leczenie lekami biologicznymi*

reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Szczegółowy opis aktualnego programu zamieszczono w rozdziale 3.9.5.

Dnia 19 grudnia 2011 roku wydano 4 dokumenty dotyczące powyższego programu. Dwa z nich (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 oraz Rekomendacja do niego nr 92/2011 Prezesa AOTM) rekomendowały usunięcie go w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych z uwagi na wydanie pozytywnej rekomendacji dla projektu uaktualnionej wersji programu „*Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”, poszerzonej o finansowanie tocilizumabu [5, 2]. Na podstawie dwóch pozostałych dokumentów (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 oraz Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa AOTM) do omawianego programu został włączony nowy lek – tocilizumab, pod warunkiem obniżenia jego ceny do poziomu ceny terapii innymi lekami biologicznymi stosowanymi w programie (adalimumabem, etanerceptem, rytuksymabem oraz infliksymabem), z uwagi na porównywalną korzyść wynikającą dla chorego ze stosowania tocilizumabu, do korzyści wynikających ze stosowania pozostałych leków z programu [3, 4]. Tocilizumab po wprowadzeniu do programu miałby być stosowany jako druga linia leczenia u chorych na RZS, w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii – w przypadku niemożności jego podawania. Zgodnie z powyższym programem pozostałe leki biologiczne powinny być stosowane w politerapii z metotreksatem, a w przypadku etanerceptu i adalimumabu, jeżeli stosowanie metotreksatu jest niewskazane – także w monoterapii. Wszystkie wymienione leki, uzyskały pozytywne rekomendacje AOTM (we wskazaniu RZS) [3, 4].

W Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 oraz wydanej do niej Rekomendacji nr 93/2011 Prezesa AOTM zwrócono uwagę na niezgodności w niektórych zapisach powyższego programu z aktualnymi ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) leków, finansowanych w ramach omawianego programu. Stwierdzono, że:

- adalimumab, zgodnie z aktualną ChPL, może być stosowany u chorych od 4 r.ż., natomiast według programu może być stosowany od 13 r.ż.;

- tocilizumab, według obowiązującej ChPL, jest zarejestrowany w dawce 8 mg/kg m.c., a u chorych > 100 kg w dawce 800 mg. Dlatego też zgodnie z ChPL dawka u chorych o masie ciała 50 kg wynosi 400 mg, co nie jest zgodne z zapisem w programie, zalecającym podawanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg m.c., w zakresie od 480 mg do maksymalnie 800 mg;
- skuteczna antykoncepcja powinna być stosowana zgodnie z ChPL w trakcie leczenia tocilizumabem oraz do 3 mies. po zakończeniu terapii, natomiast w programie musi być ona stosowana do 6 mies. po zakończeniu leczenia [3, 4].

Ponadto w dokumentach tych podano opinię jednego z ekspertów, mówiącą o tym, że wskazania dla tocilizumabu w programie powinny być rozszerzone zawarte w aktualnym ChPL wskazanie leczenia chorych od 2 r.ż. z uogólnioną postacią MIZS [3, 4].

Z uwagi na powyższe Rada Konsultacyjna i Prezes AOTM zalecali dokonanie korekt zgodnych z aktualnymi ChPL w zapisach programu [3, 4].

3.9.5. Opis programu lekowego leczenia MIZS

Obecnie, zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.* (obowiązującym od 1 marca 2014 roku), w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [38].

Z uwagi na przedmiot niniejszego opracowania opis Programu ograniczono do przedstawienia informacji dotyczących jedynie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

W ramach Programu lekowego w leczeniu MIZS refundowane są inhibitory TNF-alfa:

- adalimumab (u chorych od 13 r.ż.);
- etanercept (u dzieci od 4 r.ż.).

W zależności od planowanej metody leczenia wyróżniono różne kryteria kwalifikacji do omawianego Programu.

Do leczenia MIZS lekami biologicznymi włączani są:

- chorzy, nieodpowiadający na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi DMARD, stosowanymi przez okres minimum 3 miesięcy każdy. Jednym z DMARD musi być, jeżeli nie wystąpiła nietolerancja, metotreksat w maksymalnych wskazanych w Programie, dawkach, również w podaniu s.c. W jego przypadku czas prowadzenia terapii jest wydłużony o okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego;
- chorzy z chorobą o agresywnym przebiegu;
- chorzy z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami oraz minimum 3 stawami o ograniczonej ruchomości, zgłaszający ich ból i/lub tkliwość;
- chorzy z innymi, niż powyżej opisanymi, postaciami MIZS, tj.:
 - z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka;
 - z postacią uogólnioną (Zespół Stilla);
 - z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy, pomimo leczenia metotreksatem;
 - w innych uzasadnionych przypadkach po wyrażeniu zgody przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (zwany w dalszej części opisu Zespołem) na włączenie chorego do Programu;
- chorzy zagrożeni kalectwem lub śmiercią mogą zostać włączeni do Programu niezależnie od czasu leczenia klasycznymi DMARD na podstawie indywidualnej decyzji Zespołu;
- chorzy leczeni wcześniej farmakoterapią niestandardową (inhibitorami TNF-alfa: adalimumabem oraz etanerceptem), nieujętych wcześniej w opisach programów lekowych: wybór terapii jest uzależniony od efektów uprzednio stosowanego leczenia, tj. należy wybrać lek, którego stosowanie wywołało zmniejszenie się aktywności choroby lub jej remisję. Jeżeli niemożliwe jest

określenie skuteczności poprzedniego leczenia, z powodu zbyt krótkiego czasu jego przyjmowania, lek wybiera Zespół;

- chorzy z nawrotem choroby, u których zaprzestano podawania jednego z leków biologicznych wymienionych w Programie, z uwagi na uzyskanie remisji lub zmniejszenie się aktywności choroby. Są oni włączani ponownie do Programu lekowego, do leczenia uprzednio stosowanym, skutecznym lekiem biologicznym, bez wstępnej kwalifikacji.

Zarówno adalimumab, jak i etanercept są stosowane w połączeniu z metotreksatem. Jednakże w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do jego stosowania, leki te mogą być podawane w monoterapii. Szczegółowy opis programu przedstawiono w załączniku, rozdział 12.2.

4. Interwencja – adalimumab

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. [13].

Humira® dostępna jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml⁴.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) adalimumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, adalimumab; kod ATC: L 04 AB 04 [13, 43].

4.1. Działanie leku

Mechanizm działania adalimumabu polega na tym, iż wiąże się on swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki [13].

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1⁵, wartość IC₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM) [13].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Humira® zarejestrowana w następujących wskazaniach:

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

- w skojarzeniu z metotreksatem, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby

⁴ dostępny w ampułko-strzykawce, ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej oraz we wstrzykiwaczu

⁵ ELAM-1 - ang. *endothelial leukocyte adhesion molecule-1* – E-selektyna, VCAM-1 - ang. *vascular cell adhesion molecule-1* – naczyniowa cząsteczka przylegania, ICAM-1 - ang. *intracellular cell adhesion molecule-1* – cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1

(DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) okazała się niewystarczająca. Można go również stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze nim leczenie jest niewskazane;

Choroba Leśniowskiego-Crohna

- w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.
- w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub też jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych;

Reumatoidalne zapalenie stawów

- w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego RZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca;
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Humira® można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane;

Osiowa spondyloartropatia

- w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

- w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- w leczeniu dorosłych chorych z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;

Łuszczycowe zapalenie stawów

- w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca;

Łuszczyca

- w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporyny, metotreksat lub metodę PUVA (ang. *Psoralen Ultra-Violet A* – terapia skojarzona za pomocą psolarenów podawanych doustnie oraz lampy UVA) lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują;

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych [13].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

W czasie leczenia produktem Humira® należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego, np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi.

Dawkowanie i sposób przyjmowania adalimumabu przedstawiono jedynie dla wskazania, którego dotyczy niniejsze opracowanie.

Chorzy leczeni produktem Humira® powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

Zalecana dawka leku u dzieci w wieku od 2 do 12 lat wynosi 24 mg/m² pc., do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla chorych w wieku od 2 do < 4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla chorych w wieku od 4 do 12 lat) podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka. Dla chorych, którym należy podać mniej niż pełną dawkę 40 mg, produkt do stosowania u dzieci dostępny jest w fiolce 40 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób dawkowania adalimumabu w zależności od wzrostu i masy ciała dzieci z wielostawowym MIZS [13].

Tabela 11.

Dawkowanie adalimumabu w mililitrach (ml), w zależności od wzrostu i masy ciała u dzieci z wielostawowym MIZS

Wzrost (cm)	Całkowita masa ciała (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3	x	x	x	x	x	x	x	x	x
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	x	x	x	x	x	x	x
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	x	x	x	x	x
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	x	x
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130	x	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140	x	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150	x	x	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160	x	x	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170	x	x	x	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180	x	x	x	x	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*maksymalna pojedyncza dawka wynosi 40 mg (0,8 ml)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13]

U młodzieży w wieku 13-17 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała.

Wstrzykiwacz z 40 mg oraz ampułko-strzykawka z 40 mg także są dostępne dla chorych, którym podawana jest pełna dawka 40 mg.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie [13].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [6] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji jak również na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*.

Zgodnie z wytycznymi polskimi i zagranicznymi wybór odpowiedniej strategii leczenia MIZS jest zależny m.in. od typu początku i przebiegu choroby oraz występowania określonych czynników rokowniczych. Do czasu postawienia diagnozy stosowane jest leczenie objawowe niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, redukującymi ból i zapalenie. Natomiast po jej postawieniu rozpoczynane jest leczenie farmakologiczne modyfikujące przebieg choroby, które powinno być intensywne i skojarzone. W ramach terapii stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby, m.in.: metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, chlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna. Często stosowane są też glikokortykosteroidy jako wlewy dożylnie w uogólnionej postaci choroby, doustnie, dostawowo i okołostawowo. W niektórych przypadkach w szczególności w przypadku uogólnionej postaci choroby stosowane są dożylnie wlewy immunoglobulin. U chorych z dużą aktywnością choroby, jeśli po leczeniu nie uzyskano poprawy, można rozpocząć stosowanie terapii biologicznej.

Adalimumab jest lekiem biologicznym wskazanym zgodnie z projektem *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*, leczeniu MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat (szczegółowy opis populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 3.1), po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekiem modyfikującym przebieg choroby. Może być on stosowany w terapii skojarzonej z MTX lub w monoterapii.

Zgodnie z opisem projektu Programu lekowego adalimumab będzie stosowany po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekiem modyfikującym przebieg choroby, niebiologiczne DMARDs nie stanowią zatem komparatora dla adalimumabu i jako komparatory należy rozważyć inne leki biologiczne.

W Polsce poza adalimumabem w leczeniu MIZS zarejestrowane są 3 inne leki biologiczne: etanercept, tocilizumab i abatacept.

Etanercept wskazany w ramach wskazań dotyczących młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wskazany jest w leczeniu: wielostawowego MIZS (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 r.ż., w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu; w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu oraz w leczeniu zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie. Finansowany jest on w leczeniu MIZS w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* u chorych w wieku od 4 lat (szczegółowy opis programu zamieszczono w rozdziale 3.9.5). Dodatkowo w czasie 42 posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia w Chorobach Reumatycznych przyjął stanowisko, że do leczenia etanerceptem w ramach Programu lekowego mogą być również kwalifikowani chorzy na MIZS w wieku od 2 lat (przypadki wykraczające poza opis programów) [45]. W związku z tym można uznać, że jest on finansowany, ze środków publicznych w populacji chorych w wieku od 2 lat.

Tocilizumab wskazany jest w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym u chorych w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami systemowymi. Może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX. Aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu MIZS w ramach Programu lekowego⁶, jednak u części chorych może być stosowany i finansowany w czasie hospitalizacji w ramach JGP. W rekomendacji Prezesa AOTM z 2011 roku [3], która dotyczyła poszerzenia opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu RZS w ramach ww. Programu lekowego o tocilizumab w dodatkowych uwagach zasugerowano, że wskazania dla tocilizumabu w programie powinny być rozszerzone o te zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. wskazanie leczenia chorych od 2 r.ż. z uogólnioną postacią MIZS.

Abatacept z kolei jest wskazany w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu, w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym co najmniej jednego inhibitora TNF. Ze względu na fakt, iż zgodnie ze wskazaniem, aby rozpocząć terapię abataceptem wymagane jest niepowodzenie terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF należy uznać, że wskazanie to nie jest zgodne z tym dla adalimumabu i abatacept nie stanowi komparatora.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla adalimumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (dzieci w wieku od 2 do 17 lat chore na MIZS), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- **etanercept;**
- **tocilizumab.**

⁶ Jest finansowany w ramach programu lekowego w leczeniu RZS

5.1. Komparator – etanercept

Charakterystyka etanerceptu została wykonana na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel®* [12].

Enbrel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 lutego 2000 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Limited. [12]

Enbrel® dostępny jest w następujących postaciach i dawkach:

- 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań;
- 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań⁷;
- 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań⁸;
- 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań⁹;
- 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań¹⁰;
- 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci;
- 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce;
- 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce;
- 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu;
- 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) etanercept należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa; kod ATC: L 04 AB 01 [12].

5.1.1. Działanie leku

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

⁷ nierefundowany w Polsce

⁸ j.w.

⁹ j.w.

¹⁰ j.w.

i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej. W rezultacie TNF staje się biologicznie nieaktywny. Lek może również modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF [12].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Etanercept zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 r.ż., w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt etanercept nie badano u dzieci poniżej 2 r.ż.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Etanercept w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu RZS u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Etanercept jest także wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Etanercept stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej w tym cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie [12].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie etanerceptu powinno być podejmowane i kontrolowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii MIZS. Chorzy otrzymujący etanercept powinni otrzymywać Kartę ostrzegawczą.

Dawkowanie i sposób przyjmowania etanerceptu przedstawiono jedynie dla wskazania, którego dotyczy niniejsze opracowanie [12].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka w MIZS wynosi 0,4 mg/kg m.c. (do dawki maksymalnej 25 mg) i jest podawana we wstrzyknięciu podskórnym 2 razy w tygodniu z przerwami co 3-4 dni lub 0,8 mg/kg m.c. (do dawki maksymalnej 50 mg) raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u chorych, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom ważącym poniżej 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 r.ż. Jednak zgodnie z ograniczonymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa pochodzącymi z rejestru chorych profil bezpieczeństwa u dzieci w tym wieku jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg m.c.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat w omawianym wskazaniu [12].

5.2. Komparator – tocilizumab

Charakterystyka tocilizumabu została wykonana na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®* [15].

RoActemra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 stycznia 2009 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited [ref].

RoActemra® dostępny jest w postaci roztworu do sporządzania infuzji i dawce 20 mg/ml. Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu.

- Każda fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu w 4 ml (20 mg/ml);
- Każda fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu w 10 ml (20 mg/ml);
- Każda fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu w 20 ml (20 mg/ml).

Substancje pomocnicze:

- Każda fiolka 80 mg zawiera 0,10 mmol (2,21 mg) sodu;
- Każda fiolka 200 mg zawiera 0,20 mmol (4,43 mg) sodu;
- Każda fiolka 400 mg zawiera 0,39 mmol (8,85 mg) sodu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) tocilizumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny; kod ATC: L 04 AC 07 [15, 43].

5.2.1. Działanie leku

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Udowodniono, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 to plejotropowa cytokina prozapalna produkowana przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy

w wątrobie oraz stymulacja hematopoezy. Ponadto IL-6 odgrywa rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych [15].

5.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Tocilizumab zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Tocilizumab jest wskazany w leczeniu czynnego MIZS o początku uogólnionym u chorych w wieku od 2 r.ż., w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami systemowymi. Tocilizumab może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji metotreksatu oraz u chorych, u których leczenie metotreksatem nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub antagonistami TNF. Tocilizumab może być podawany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu, lub u chorych, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że tocilizumab zmniejsza tempo postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz poprawia sprawność fizyczną przy stosowaniu w skojarzeniu z metotreksatem [15].

5.2.3. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu MIZS. Wszyscy chorzy tocilizumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie i sposób przyjmowania tocilizumabu przedstawiono jedynie dla wskazania, którego dotyczy niniejsze opracowanie.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tocilizumabu u dzieci poniżej 2 r.ż.

Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u chorych o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u chorych o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała chorego. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała chorego wraz z upływem czasu.

U chorych na MIZS o początku uogólnionym zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w poniższych tabelach. Jeśli jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle metotreksatu i/lub innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u chorych na MIZS o początku uogólnionym, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego chorego [15].

Tabela 12.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Wartość laboratoryjna
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	<ul style="list-style-type: none">• Modyfikacja dawki podawanego równolegle metotreksatu w przypadkach, gdy jest to właściwe.• W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej.
> 3 do 5 x GGN	<ul style="list-style-type: none">• Modyfikacja dawki podawanego równolegle metotreksatu w przypadkach, gdy jest to właściwe.• Przejściowo przerwać tocilizumabu do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.

Wartość laboratoryjna	Wartość laboratoryjna
> 5 x GGN	<ul style="list-style-type: none"> Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania leku u chorego na MIZS o początku uogólnionym w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15]

Tabela 13.
Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC 0,5 do 1	<ul style="list-style-type: none"> Przejściowe przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy wartość ANC wzrośnie >1 x 10⁹/l, należy wznowić podawanie leku.
ANC < 0,5	<ul style="list-style-type: none"> Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania leku u chorego na MIZS o początku uogólnionym w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15]

Tabela 14.
Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μl)	Zalecane postępowanie
50 do 100	<ul style="list-style-type: none"> Modyfikacja dawki podawanego równolegle metotreksatu w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejściowe przerwanie podawania tocilizumabu. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10³/μl, należy wznowić podawanie leku.
< 50	<ul style="list-style-type: none"> Przerwanie podawania tocilizumabu. Decyzja o przerwaniu podawania leku u chorego na MIZS o początku uogólnionym w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [15]

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u chorych na MIZS o początku uogólnionym.

Według dostępnym danych poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w czasie 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem. W przypadku chorych niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Osoby z zaburzoną czynnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u chorych z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Tocilizumab nie został przebadany u chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. U tych chorych należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z zaburzoną czynnością wątroby

Tocilizumab nie został przebadany w grupie chorych z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe [15].

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu tocilizumabu należy podawać lek chorym na MIZS o początku uogólnionym we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

Chorzy na MIZS o początku uogólnionym o masie ciała \geq 30 kg

Tocilizumab należy rozcieńczyć do objętości 100 ml za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki.

Chorzy na MIZS o początku uogólnionym o masie ciała $<$ 30 kg

Tocilizumab należy rozcieńczyć do końcowej objętości 50 ml za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki [15].

6. Wybór komparatorów do analizy klinicznej

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [50] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696)

[59] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Spośród potencjalnych komparatorów do analizy klinicznej nie włączono jako komparatora tocilizumabu. Podstawę do takiej decyzji stanowił fakt, iż sposób finansowania tego leku nie jest w pełni uregulowany, nie jest on stosowany w ramach Programu lekowego, a w ramach JGP najprawdopodobniej stosowany jest w indywidualnych przypadkach.

W związku z powyższym mając na uwadze, iż zgodnie ze wskazanymi powyżej wymaganiami zgodnie, z którymi należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną jako jedyny komparator dla adalimumabu, który zostanie uwzględniany w analizie wybrano **etanercept**.

7. Analiza systemu refundacji

7.1. Sposób finansowania adalimumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że adalimumab znajduje się *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.* [38]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. (załącznik B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym)* [38] stwierdzono, że produkt leczniczy Humira® w podaniu dożylnym jest w pełni refundowany w leczeniu chorych

na MIZS od 13 r.ż. (dokładny opis kryteriów włączenia do programu znajduje się w rozdziale 3.9.5).

W poniższej tabeli przedstawiono produkt leczniczy zawierający adalimumab znajdujący się w *Wykazie leków refundowanych, część B* wraz z: informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 15.

Ceny refundowanego preparatu adalimumabu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	1050.1 blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4 363,63	Bezpłatne

Zródło: opracowanie własne na podstawie [38]

7.2. Sposób finansowania komparatorów

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że etanercept znajduje się *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.* [38]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. (załącznik B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym)* [38] stwierdzono, że produkt leczniczy Enbrel® w podaniu dożylnym jest w pełni refundowany w leczeniu chorych na MIZS powyżej 4 r.ż. (dokładny opis kryteriów włączenia do programu znajduje się

w rozdziale 3.9.5). Dodatkowo w czasie 42 posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia w Chorobach Reumatycznych przyjął stanowisko, że do leczenia etanerceptem w ramach Programu lekowego mogą być również kwalifikowani chorzy na MIZS w wieku od 2 lat (przypadki wykraczające poza opis programów) [45]. W związku z tym można uznać, że jest on finansowany, ze środków publicznych w populacji chorych w wieku od 2 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono produkt leczniczy zawierający etanercept znajdujący się w *Wykazie leków refundowanych, część B* wraz z: informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wartością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 16.

Ceny refundowanego preparatu etanerceptu na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00	2 097,90	2 097,90	Bezpłatne
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	4 195,80	Bezpłatne
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	4 195,80	Bezpłatne
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły+ 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00	2 097,90	2 097,90	Bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20	839,16	839,16	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie [38]

W wyniku przeszukania wyżej wymienionych aktów prawnych stwierdzono, że tocilizumab znajduje się *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*, jednak finansowany jest wyłącznie w leczeniu RZS. U części chorych może być on finansowany w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.

8. Przegląd systematyczny

8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie

dwóch analityków (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (██████) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 8.3.2, 8.4.2, 8.5.2.

8.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (adalimumab). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, oryginalnego tytułu oraz nazwy handlowej. W pozostałych bazach wyszukiwania obejmowało wszystkie pola. Z bazy The Cochrane Library na tym etapie uwzględniono jedynie abstrakty z zakładki dotyczących opracowań wtórnych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej oraz nazwy handlowej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [50]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat¹²;
- **interwencja:** adalimumab stosowany zgodnie z dawkowaniem z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®* oraz dawkowaniem określonym w ramach projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*;
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹³ z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [16]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

¹² szczegółowe kryteria kwalifikacji zostały określone w rozdziale 3.1

¹³ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [16]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 576 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

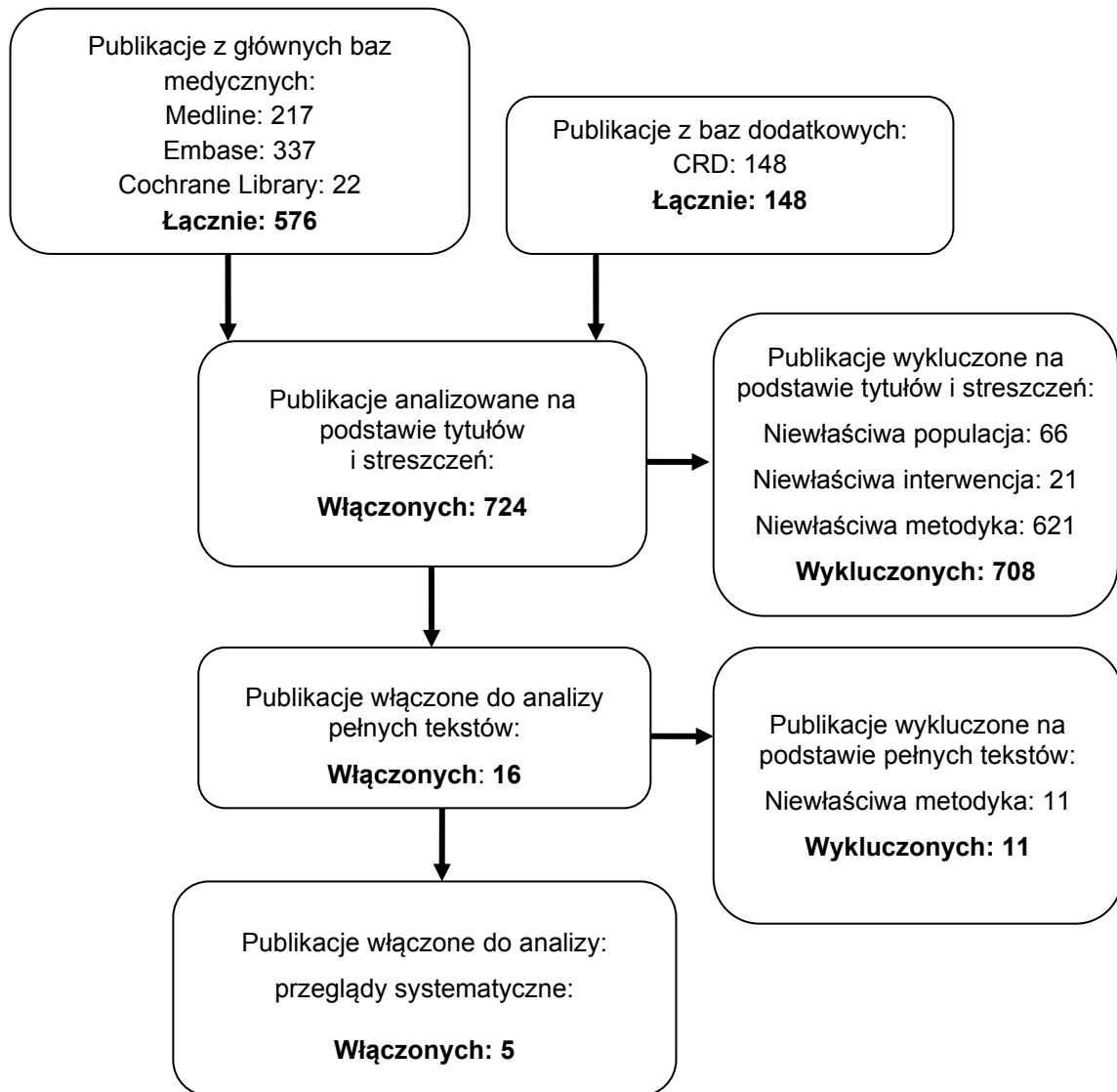
Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 148 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne opublikowane w 5 publikacjach (*Ungar 2013* [66], *Otten 2012* [64], *Thaler 2012* [65] oraz *Kemper 2011* [63] wraz z publikacją *Kemper 2012* [62]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.8.1. a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 12.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż w przeglądach uwzględniono jedynie jedno badanie dotyczące skuteczności adalimumabu w populacji chorych w wieku od 4 do 17 lat. Nie odnaleziono badań dotyczących poszerzonej populacji obejmującej chorych od 2 roku życia, ponadto nie włączano badań jednoramiennych. Dodatkowo za wykonaniem kolejnego etapu wyszukiwania badań przemawia fakt, iż pomimo że przeglądy te spełniają kryteria systematyczności, nie spełniają wszystkich kryteriów określonych w Wytycznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przez co ich aktualizacja nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.12.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [44]

8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym

zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1. Na etapie II z bazy The Cochrane Library analizowano tylko abstrakty dotyczące badań klinicznych z zakładki CENTRAL.

Na stronach FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. Na stronie EMA wyszukiwanie zawężono uwzględniając dodatkowo słowa kluczowe dla populacji.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu MIZS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku (na stronie *clinicaltrials.gov* zawężono wyszukiwanie wprowadzając słowa kluczowe dla populacji).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz a w przypadku braku takich publikacji również badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań w bazach głównych:

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat¹⁴;
- **interwencja:** adalimumab stosowany zgodnie z dawkowaniem z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®* oraz dawkowaniem określonym w ramach projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*;
- **komparator:**
 - **etanercept** stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*;
 - **dowolny**, w przypadku braku badań randomizowanych bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
 - **brak**, w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- **punkty końcowe:** nie dotyczy¹⁵;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) i badania obserwacyjne

¹⁴ szczegółowe kryteria kwalifikacji zostały określone w rozdziale 3.1

¹⁵ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium włączenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w analizie oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA

z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa) w których liczba uczestników w każdym z ramion wynosiła co najmniej 10, badania jednoramienne zarówno obserwacyjne jak również eksperymentalne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁶), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań w bazach głównych:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi, inny niż wyżej wymieniony – kryterium tylko dla bezpośredniego porównania adalimumabu z komparatorem, dla badań do porównania pośredniego oraz badań jednoramiennych komparator nie był powodem wykluczenia;
- **punkty końcowe:** nie dotyczy¹⁷;
- **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Kryteria włączenia badań w bazach dodatkowych:

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat;
- **interwencja:** adalimumab stosowany zgodnie z dawkowaniem z zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira®* oraz dawkowaniem

¹⁶ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

¹⁷ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w analizie oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA

określonym w ramach projektu *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*;

- **komparator:** nie dotyczy;
- **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania interwencji badanej;
- **metodyka:** komunikaty o bezpieczeństwie stosowania interwencji, dane dotyczące bezpieczeństwa z Charakterystyk Produktów Leczniczych;

Kryteria wykluczenia badań w bazach dodatkowych:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** nie dotyczy;
- **punkty końcowe:** dane nie dotyczące bezpieczeństwa terapii;
- **metodyka:** badania kliniczne, przeglądy systematyczne, opracowania poglądowe.

8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 555 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, w której odnaleziono 86 publikacji;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 115 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, w której odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji.

Nie odnaleziono badań randomizowanych, ani nierandomizowanych bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu. W związku z tym do analizy włączono:

- badanie randomizowane porównujące ADA względem PLC i ADA+MTX względem PLC+MTX, w populacji chorych w wieku do 4 do 17 lat (badanie *Lovell 2008* [67], wraz z publikacją *NCT00048542* [79]).

Nie odnaleziono innych badań randomizowanych dla porównania ADA względem dowolnego komparatora.

Do analizy włączono również badania jednoramienne eksperymentalne:

- badanie *Kingsbury 2012* [69] (wraz z publikacją *Kingsbury 2013* [70], publikacją *NCT00775437* [81] oraz raportem *EMA 2013* [80]¹⁸) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych w wieku od 2 do 4 lat;
- badanie *Imagawa 2012* [71] dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA u chorych w wieku od 4 do 17 lat;
- badanie *Magli 2013* [78] dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA w subpopulacji chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne zostały ocenione na podstawie wyników 4 badań jednoramiennych i 2 rejestrów:

- badanie *Tynjala 2008* [76];
- badanie *Biester 2007* [77];
- badanie *Kotaniemi 2012* [74];
- badanie *Trachana 2011* [75];
- rejestr *Otten 2013* [68];
- rejestr *Zannin 2013* (wraz z erratą) [72, 73].

¹⁸ Badanie zostało włączone z referencji, do analizy nie włączano publikacji opublikowanych w postaci abstraktów i prezentacji konferencyjnych, jednak badanie to zostało uwzględnione, ponieważ jest ono badaniem rejestracyjnym, na podstawie którego poszerzono wskazanie rejestracyjne adalimumabu u chorych na MIZS o grupę w wieku 2 do 4 lat;

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMiPB odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

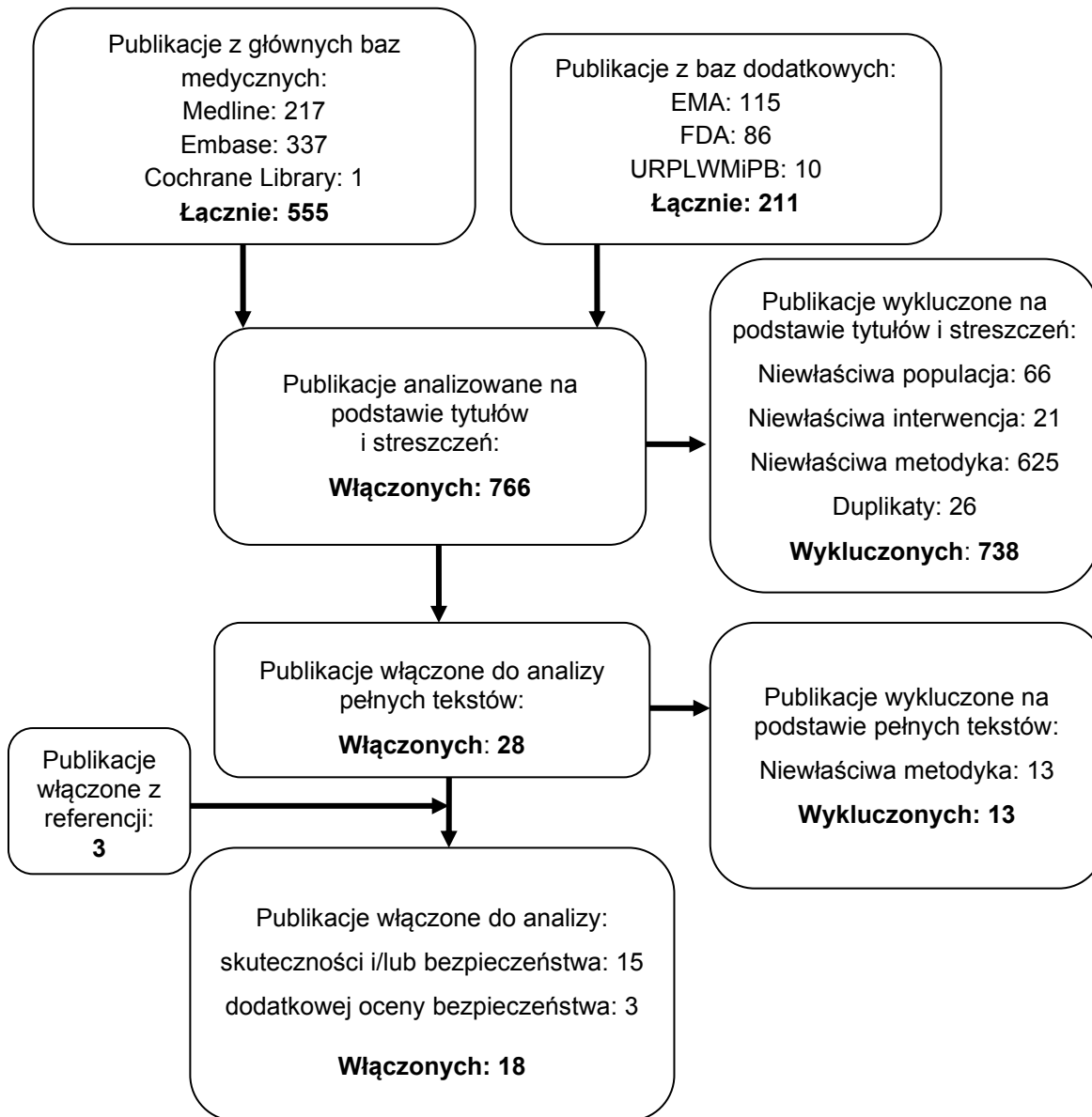
- komunikat opublikowany na stronie URPLWMiPB dotyczący występowania chłoniaka T-komórkowego wątrobowo – śledzionowego u chorych leczonych produktem Humira® [82];
- *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®* opublikowaną na stronie EMA, w analizie wykorzystano dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania adalimumabu [83];
- *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®* opublikowaną na stronie FDA, w analizie uwzględniono jedynie informacje przedstawione w tzw. *black box*¹⁹, aby nie powielać wszystkich danych odnośnie bezpieczeństwa leku Humira® przedstawionych w dokumencie opublikowanym na stronie EMA [84].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 5 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 rekrutujące chorych oraz 2 jeszcze nie rekrutujące chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.2.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.12.

¹⁹ W toku przeszukiwania bazy FDA odnaleziono również publikacje (komunikaty, noty informacyjne) dotyczące bezpieczeństwa stosowania ADA opublikowane wcześniej niż aktualna (z 2013 roku) *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*, z których istotne informacje o bezpieczeństwie zostały w niej uwzględnione, w związku z czym publikacji tych nie uwzględniano w analizie;

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [44]

8.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu zdecydowano o konieczności wykonania porównania pośredniego. Aby uwzględnić całą populację, której dotyczy analiza dla

populacji w wieku od 4 do 17 lat zostanie podjęta próba wykonania porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólną referencję. Jeśli to nie będzie możliwe kolejnym krokiem będzie próba zestawienia wyników dla badań jednoramiennych. Dla populacji w wieku od 2 do 4 lat, dla adalimumabu odnaleziono jedynie jednoramienne badanie eksperymentalne, dlatego w celu porównania z etanerceptem, zostanie podjęta próba zestawienia jego wyników z badaniami dla etanerceptu o takiej samej metodyce.

8.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów) oraz interwencji badanej (etanercept). Nie zawężano wyszukiwania o słowa kluczowe dotyczące metodyki, ponieważ poszukiwano zarówno badań randomizowanych jak i jednoramiennych. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, oryginalnego tytułu oraz nazwy handlowej. W pozostałych bazach wyszukiwania obejmowało wszystkie pola. Z bazy The Cochrane Library na tym etapie uwzględniono jedynie abstrakty z zakładki CENTRAL dotyczącej badań klinicznych.

Zakładanym celem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych pozwalających na porównanie adalimumabu względem etanerceptu w populacji chorych w wieku 4-17 lat, oraz eksperymentalnych badań jednoramiennych na podstawie których możliwe będzie porównanie adalimumabu względem etanerceptu w populacji chorych w wieku do 2 do 4 lat.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5.

8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat²⁰;
- **interwencja:** stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*;
- **komparator:**
 - **podgrupa w wieku 4 do 17 lat:** wspólna referencja do porównania względem badania *Lovell 2008* tj. placebo (PLC) lub placebo+metotreksat;
 - **podgrupa w wieku od 2 do 4 lat:** nie dotyczy (zestawiano jedynie wyniki badań jednoramiennych)
- **punkty końcowe:** wspólne punkty końcowe z tymi analizowanymi z w badaniach dla ADA uwzględnionych do porównania pośredniego (badania *Lovell 2008* i *Kingsbury 2012*);
- **metodyka:** publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim
 - **podgrupa w wieku 4 do 17 lat:** badania randomizowane, w których liczba uczestników w każdym z ramion wynosiła co najmniej 10;
 - **podgrupa w wieku od 2 do 4 lat:** eksperymentalne badania jednoramienne, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.

²⁰ szczegółowe kryteria kwalifikacji zostały określone w rozdziale 3.1

Kryteria wykluczenia:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. dorośli chorzy, chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparator:** niezgodne z założonymi; w przypadku podgrupy w wieku od 2 do 4 lat, nie dotyczy;
- **punkty końcowe:** niegodne z tymi ocenianymi w badaniach dla ADA uwzględnionych do porównania pośredniego;
- **metodyka:** publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
 - **podgrupa w wieku 4 do 17 lat:** m.in. badania nierandomizowane z grupą kontrolną;
 - **podgrupa w wieku od 2 do 4 lat:** m.in. jednoramienne badania obserwacyjne, badania w których liczba uczestników była niższa niż 10 osób.

8.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 1290 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje.

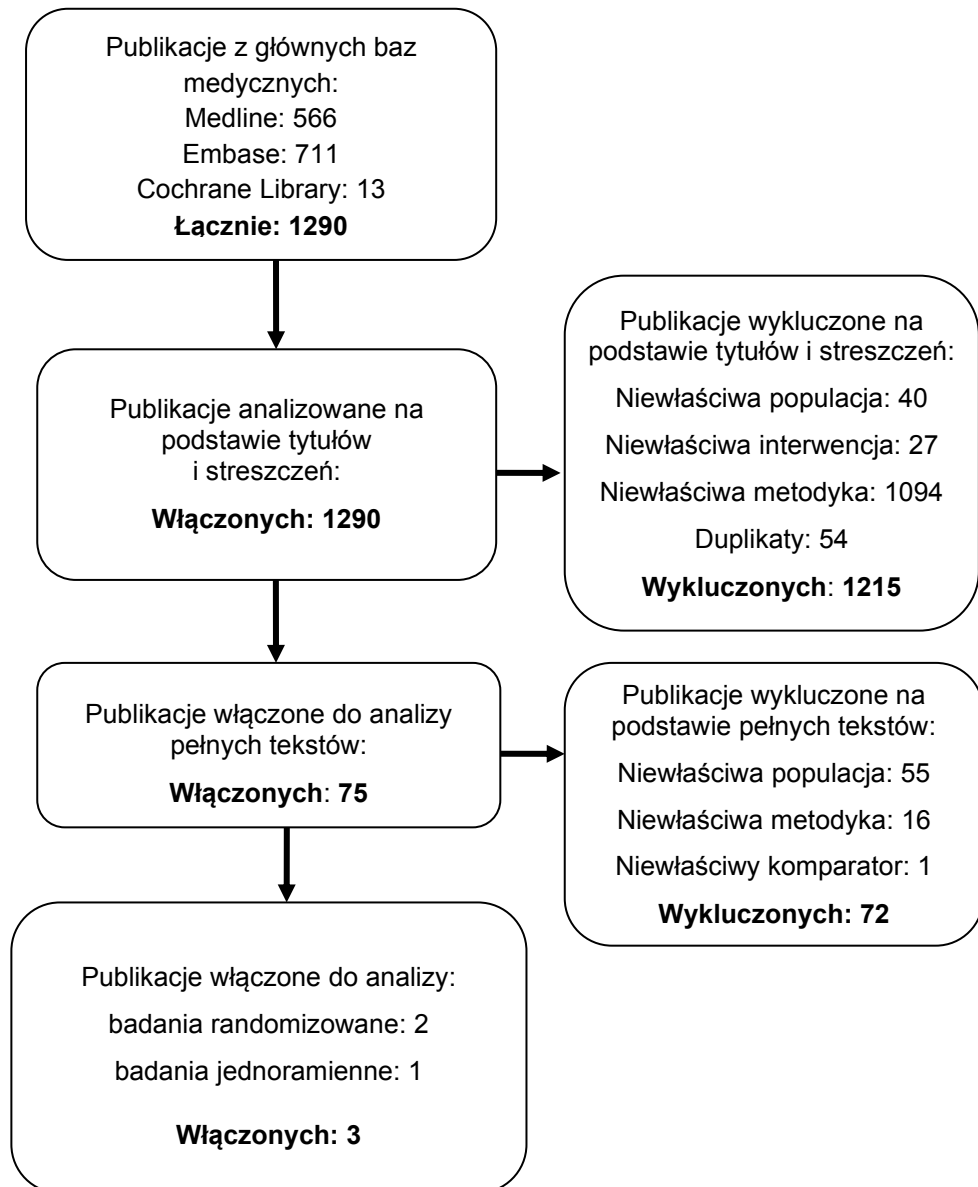
Do porównania pośredniego adalimumabu względem etanerceptu przez wspólną referencję włączono 2 badania randomizowane:

- badanie *Lovell 2000* [85];
- badanie *Wallace 2012* [86].

Do zestawienia badań jednoramiennych włączono 1 eksperymentalne badanie jednoramienne *Horneff 2013* [87].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.12.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [44]

8.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook'a [16]. W załączniku 12.10 (Tabela 132) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [29]. Badania badania nierandomizowane z grupą kontrolną oceniano w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [61] a jednoramienne w skali NOS i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [47]. W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skali (Tabela 133, Tabela 134, Tabela 135).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [19] (wzór skali w załączniku 12.10, Tabela 136).

8.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie

określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [60].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 17.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

8.8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (*Ungar 2013* [66], *Otten 2012* [64], *Thaler 2012* [65] oraz *Kemper 2011* [63] wraz z publikacją *Kemper 2012* [62])

Szczegółową charakterystykę przeglądów przedstawiono w załączniku 12.7.

W przeglądach *Ungar 2013*, *Otten 2012*, *Thaler 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, natomiast w przeglądzie *Kemper 2011* uwzględniano dane zarówno dla leków biologicznych jak również niebiologicznych.

Do przeglądu systematycznego *Ungar 2013* włączono 37 badań. Wszystkie badania odnosiły się do chorych z MIZS, przy czym tylko 1 badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu. Z kolei w ramach przeglądu *Otten 2012* analizowano 11 badań klinicznych (17 publikacji). Wszystkie publikacje odnosiły się do populacji docelowej, z czego 4 dotyczyły wielostawowej postaci MIZS, 5 uogólnionej postaci MIZS i 2 wielostawowej postaci MIZS o wczesnym początku. Tylko jedno badanie dotyczyło adalimumabu (w grupie kontrolnej podawano placebo). W pozostałych badaniach stosowano inne leki biologiczne, m.in. etanercept, infliksymab i abatacept. Do przeglądu *Thaler 2012* włączono 78 publikacji, z czego 5 badań dotyczyło MIZS, a jedynie jedno badanie oceniało skuteczność adalimumabu w tej populacji. Było to badanie randomizowane, w którym chorzy stosowali adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem (lub bez niego), natomiast w grupie kontrolnej podawano PLC (+/- metotreksat). Ostatni ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych analizowano na podstawie 2 publikacji, tj. *Kemper 2011* i *Kemper 2012*. W przeglądzie *Kemper 2011* cele przeglądu zawarto w 5 pytaniach i włączono do niego 198 publikacji, natomiast w publikacji *Kemper 2012* przedstawiono jedynie badania dotyczące odpowiedzi na pytania od 1 do 4, w związku z czym liczba analizowanych w ramach niego publikacji była niższa i wyniosła 156. Poza tą różnicą publikacje

Kemper 2011 i *Kemper 2012* są identyczne pod względem metodyki oraz przedstawiają dla pytań od 1 do 4 takie same wnioski.

8.8.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych

W ramach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych analizowano wiele badań dotyczących stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, zarówno biologicznych jak i niebiologicznych, w leczeniu chorych na MIZS. Badania te odnosiły się między innymi do takich leków jak abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept i infliksymab. Dla adalimumabu stosowanego w populacji docelowej, w ramach włączonych przeglądów, odnaleziono 1 badanie randomizowane dotyczące porównania z placebo (badanie *Lovell 2008*).

W odniesieniu do wyników skuteczności autorzy przeglądów wskazują na wysoki odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie adalimumabem oraz stosunkowo niski odsetek chorych, u których rozpoznano zaostrzenie choroby w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej. Ponadto, w przeglądzie *Kemper 2011* (i publikacji *Kemper 2012*) przedstawiono informację, że na podstawie aktualnie dostępnych doniesień nie jest możliwe określenie, stosowanie którego spośród leków modyfikujących przebieg choroby (oceniało zarówno leki biologiczne jak i niebiologiczne) lub której klasy tych leków jest korzystniejsze. Wniosek ten potwierdza wynik sieciowego porównania pośredniego uwzględniającego adalimumab, etanercept i abatacept, które przeprowadzono w ramach przeglądu *Otten 2012* i w którym nie wykazano różnic w częstości występowania zaostrzeń choroby pomiędzy analizowanymi lekami.

Bezpieczeństwo analizowano w dwóch z włączonych przeglądów systematycznych (*Ungar 2013* i *Kemper 2011*). Z analiz tych wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska. Dodatkowo, w przeglądzie *Kemper 2011* wskazano, że odnotowywane dla porównania DMARDs względem placebo wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych były w większości analizowanych badań RCT zbliżone. W ramach tego przeglądu zidentyfikowano ponadto doniesienia wskazujące, że w krótkim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u chorych poddanych terapii jednym lub kilkoma DMARDs jest niskie.

Podsumowując, na podstawie poddanych analizie przeglądów systematycznych można wnioskować o udowodnionej skuteczności i stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa adalimumabu. Istotnym jest, że w żadnym z odnalezionych przeglądów nie zidentyfikowano badań dotyczących porównania bezpośredniego adalimumabu względem etanerceptu.

W poniższej tabeli zgromadzono wyniki i wnioski autorów przeglądów *Ungar 2013*, *Otten 2012*, *Thaler 2012* oraz *Kemper 2011* (wraz z *Kemper 2012*).

Tabela 18.
Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
Ungar 2013 [66]	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 37 badań. Spośród włączonych badań 1 dotyczyło oceny adalimumabu w leczeniu chorych na MIZS.</p> <p>W fazie podwójnie zaślepionej badania chorzy byli stratyfikowani zgodnie z zastosowaniem MTX na początku pierwszej fazy badania (fazy otwartej). Pod koniec pierwszej fazy 84% chorych, którzy stosowali ADA+/-MTX spełniło kryteria odpowiedzi wg ACR30, natomiast odpowiedź wg ACR70 odnotowano u 71% chorych, którzy stosowali ADA+MTX i 47% chorych, którzy stosowali ADA w monoterapii. W czasie trwania badania odsetek chorych, którzy przerwali leczenie wyniósł 6%, z czego ponad połowa zrezygnowała z uczestnictwa ze względu na brak efektów terapii. W czasie drugiej fazy badania 63% chorych stosujących ADA+MTX osiągnęło odpowiedź ACR70, w porównaniu z 47% chorych stosujących ADA w monoterapii i 28% chorych stosujących PLC. Po dwóch latach trwania trzeciej fazy badania, w populacji ITT odnotowano u 75% chorych odpowiedź ACR70. Jedynie 3% chorych w tej fazie zrezygnowało z leczenia, wszyscy z powodu zdarzeń niepożądanych. W analizie bezpieczeństwa wykazano, że jedyny przypadek zakażenia w czasie drugiej fazy badania wystąpił w grupie PLC. W trzeciej fazie odnotowano ciężkie zakażenia (2 przypadki zapalenia płuc, 2 przypadki półpaśca, 1 przypadek zapalenia krtani oraz 1 przypadek zakażenia wirusem opryszczki). Z kolei w fazie otwartej badania jeden chory zmarł z powodu posocznicy.</p> <p>Na podstawie wszystkich analizowanych w przeglądzie badań stwierdzono, że istnieją mocne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych w krótkim okresie obserwacji, natomiast w długim okresie obserwacji takich doniesień brakuje (wyjątek stanowi etanercept, dla którego dostępne są wysokiej jakości rejestry chorych).</p>
Otten 2012 [64]	<p>W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy 11 badań (17 publikacji), w których uczestniczyło łącznie 860 chorych. Spośród włączonych badań 1 dotyczyło oceny adalimumabu w leczeniu chorych z MIZS. Było to badanie randomizowane, w którym w grupie kontrolnej podawano placebo. Uczestniczyło w nim 133 chorych, a czas trwania badania wyniósł 32 tygodnie.</p> <p>W badaniu tym analizowano zaostrzenie choroby. Grupy stratyfikowano zgodnie ze stosowaniem MTX. W grupie stosującej ADA i MTX wystąpiło 14 zaostrzeń choroby na 38 chorych (36,8%) w porównaniu z 24 chorymi (64,9%), u których wystąpiło zaostrzenie w grupie chorych stosujących PLC. Z kolei w grupie stosującej jedynie ADA wystąpiło 13 zaostrzeń na 20 chorych (65,0%) w porównaniu z 71,4% zaostrzeń w grupie kontrolnej. Różnica w liczbie zaostrzeń między grupą stosującą ADA, a grupą stosującą ADA i MTX nie była istotna statystycznie. Podobnie nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego dla ADA w porównaniu z abataceptem.</p> <p>Badanie to zostało uwzględnione w sieciowym porównaniu pośrednim razem z badaniami dla etanerceptu i abataceptu. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano brak różnic pomiędzy ocenianymi lekami w odniesieniu do częstości występowania zaostrzenia choroby.</p>

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski autorów przeglądów
<p>Thaler 2012 [65]</p>	<p>W wyniku wyszukiwania odnaleziono 78 badań, z czego 5 badań dotyczy MIZS. Dla adalimumabu odnaleziono jedno badanie randomizowane, w którym oceniano skuteczność leczenia w porównaniu z placebo. W badaniu wzięło udział 133 chorych.</p> <p>W badaniu analizowano zaostrzenie choroby w czasie 32 tygodni. Wśród chorych, którzy nie stosowali MTX u 43% wystąpiło zaostrzenie choroby w porównaniu z 71% chorych stosującymi PLC w czasie 16 tygodni. Różnica między grupami była istotna statystycznie, wskazując na przewagę leczenia przy zastosowaniu ADA. Z kolei wśród chorych stosujących jednocześnie MTX zaostrzenie choroby wystąpiło u 37%, w porównaniu z 65% chorych stosujących PLC+MTX. Różnica ta również była znamienne statystycznie na korzyść terapii ADA+MTX.</p>
<p>Kemper 2011 oraz Kemper 2012 [63, 62]</p>	<p>W wyniku wyszukiwania do przeglądu <i>Kemper 2011</i> włączono łącznie 198 publikacji (w <i>Kemper 2012</i> analizę przeprowadzono na podstawie 156 publikacji).</p> <p>Dla adalimumabu włączono jedno badanie randomizowane dotyczące porównania z placebo, w którym chorzy stosowali ponadto terapię standardową w postaci MTX, NLPZ i kortykosteroidy p.o.</p> <p>Wyniki i wnioski przedstawiono w publikacjach <i>Kemper 2011</i> i <i>Kemper 2012</i> łącznie dla wszystkich DMARDs (nie przedstawiano ich oddzielnie dla poszczególnych leków, bądź ich klas).</p> <p>Wykazano, że metotreksat jest lekiem skuteczniejszym niż terapia konwencjonalna (NLPZ i/lub kortykosteroidy podawane dostawowo). Wśród dzieci, które odpowiedziały na leczenie biologicznym DMARD, badania randomizowane dotyczące zakończenia udziału w badaniu, wskazują, że kontynuowanie leczenia obniża ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby. Włączone do analizy badania dotyczyły porównania DMARDs o różnych mechanizmach działania (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, immunoglobulina podawana i.v., tocilizumab), w porównaniu z różnymi komparatorami, w różnych okresach obserwacji oraz opisami zaostrzenia choroby, co sprawia, że wnioski o redukcji ryzyka wystąpienia zaostrzenia jest precyzyjny i spójny. Na podstawie odnalezionych badań dotyczących porównań bezpośrednich i niewystarczających dowodów nie było możliwe określenie, stosowanie którego z DMARDs lub której klasy leków jest korzystniejsze. Odnotowywane wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych były zbliżone dla porównania DMARDs względem placebo w większości opublikowanych badań RCT. W ramach przeglądu odnaleziono również 11 doniesień dotyczących występowania nowotworu złośliwego u kilku tysięcy dzieci poddanych jednemu lub kilku DMARDs.</p> <p>Aktualnie dostępnych jest niewiele danych na temat oceny porównawczej skuteczności zarówno poszczególnych leków z grupy DMARDs, jak i całych klas tych leków. Niemniej na podstawie odnalezionych badań można wnioskować o umiarkowanej sile dowodów, na podstawie których stwierdzono, że stosowanie DMARDs prowadzi do poprawy objawów związanych z MIZS. Ograniczone dane wskazują, że w krótkim okresie obserwacji ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest niskie.</p> <p>Wyniki i wnioski z uwagi na odmienny sposób ich prezentacji przedstawiono dodatkowo w oddzielnej tabeli (Tabela 19).</p>

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19.

Wyniki i wnioski na podstawie przeglądu *Kemper 2011*

Pytanie	Siła dowodów	Wyniki i wnioski
<p>Czy leczenie DMARDs w porównaniu ze standardową terapią</p>	<ul style="list-style-type: none"> wpływa na poprawę wyników laboratoryjnych dotyczących oceny stanu zapalnego? 	<p>Niska</p> <p>Badania dotyczące DMARDs przeważnie zawierają dane dotyczące zmiany parametrów laboratoryjnych oceniających stan zapalny (np. ESR), niemniej nie ma zgodności co do związku ESR z leczeniem. Wniosek oparto na 14 badaniach, w których uczestniczyło 1 060 chorych.</p>

Pytanie		Siła dowodów	Wyniki i wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> wpływa na poprawę progresji ocenianej radiologicznie? 	Niedostateczna	Zgromadzono niewystarczające dowody dotyczące oceny wpływu DMARDs na progresję ocenianą radiologicznie. Dotyczyło jej tylko jedno badanie kohortowe z udziałem 63 chorych.
	<ul style="list-style-type: none"> wpływa na poprawę objawów choroby? 	Umiarkowana	<p>Na podstawie badań randomizowanych dotyczących zakończenia udziału chorych w badaniu (<i>randomized discontinuation trials</i>) wykazano u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie biologiczne DMARD, że kontynuowanie terapii przez okres od 4 miesięcy do 2 lat istotnie statystycznie obniża ryzyko wystąpienia zaostrzenia. Wniosek oparto na 4 badaniach, w których uczestniczyło 322 chorych.</p> <p>W odniesieniu do niebiologicznych DMARDs zidentyfikowano dowody na to, że MTX jest skuteczniejszy od konwencjonalnej terapii oraz doustnej jkortykosteroidoterapii (wniosek na podstawie 2 badań RCT dotyczących 215 chorych).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> wpływa na poprawę stanu zdrowia? 	Niska	Zmiany w zakresie stanu zdrowia raportowano w 12 badaniach obejmujących 927 chorych. Wywnioskowano, że związek poprawy stanu zdrowia ze stosowaniem DMARDs jest niejasny.
Jakie są porównawcze efekty terapii DMARDs u dzieci chorych na MIZS?	<ul style="list-style-type: none"> wyniki badań laboratoryjnych oceniających stan zapalny 	Niska	Badania dotyczące DMARDs przeważnie zawierają dane dotyczące zmiany parametrów laboratoryjnych oceniających stan zapalny (np. ESR), niemniej nie ma zgodności co do związku ESR z leczeniem. Wniosek oparto na 4 badaniach RCT, w których uczestniczyło 448 chorych oraz 1 badaniu kohortowym, w którym uczestniczyło 72 chorych.
	<ul style="list-style-type: none"> progresja oceniana radiologicznie 	Niedostateczna	Brak badań dotyczących oceny progresji za pomocą badań radiologicznych
	<ul style="list-style-type: none"> objawy choroby 	Niska	<p>Niebiologiczne DMARDs porównane bezpośrednio charakteryzują się podobną skutecznością (porównano penicylaminę względem hydroksychlorokiny, sulfasalazynę względem hydroksychlorokiny i leflunomid względem metotreksatu). Ocena zmian w zakresie objawów choroby i stanu zdrowia pomiędzy grupami nie była przeprowadzona z precyzją umożliwiającą wykazanie różnicy pomiędzy nimi. Wniosek na podstawie 4 badań RCT (448 uczestników) i 1 badania kohortowego (72 chorych). W 1 niskiej jakości badaniu RCT (94 chorych) wykazano, że etanercept charakteryzuje się skutecznością zbliżoną do infliksymabu).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> stan zdrowia 	Niska	

Pytanie		Siła dowodów	Wyniki i wnioski
Czy częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych u dzieci z MIZS różnią się?	<ul style="list-style-type: none"> • pomiędzy różnymi DMARDs 	Niedostateczna	Bezpośrednio porównano ze sobą DMARDs w 3 badaniach RCT (2 dotyczyły porównania penicylaminy z hydroksychlorokiną, 1 dotyczyło porównania leflunomidu z metotreksatem). Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych nie różniły się pomiędzy grupami. Duże zróżnicowanie pomiędzy badaniami co do sposobu raportowania zdarzeń niepożądanych wyklucza możliwość uznania wyników porównań za wiarygodne. Ostatnio opublikowane badania dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w bazach danych dostarczają pośrednich dowodów sugerujących możliwy związek pomiędzy występowaniem nowotworu złośliwego a ekspozycją na inhibitory TNF-alfa.
	<ul style="list-style-type: none"> • pomiędzy DMARDs i leczeniem konwencjonalnym z/bez MTX 	Niedostateczna	Brak badań porównujących bezpośrednio DMARD względem terapii konwencjonalnej. Zidentyfikowano 13 badań porównujących bezpośrednio DMARD względem PLC. Częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych pomiędzy DMARD i placebo były zbliżone w grupach badanych i kontrolnych. Zaobserwowano wyjątek w stosunku do porównania infliksymabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem, którego stosowanie było związane z wyższą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (32% vs 5%, w różnych okresach obserwacji) oraz w stosunku do metotreksatu stosowanego w monoterapii, dla którego stwierdzono wyższe wskaźniki częstości występowania nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (35% vs. 13%).
Jak skuteczność, efektywność, bezpieczeństwo i występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii DMARDs różni się w poszczególnych kategoriach MIZS?		Niedostateczna	Ocenę DMARDs w podziale na kategorie MIZS przeprowadzono na podstawie 1 badania RCT dotyczącego porównania metotreksatu względem placebo (w każdej z grup chorzy przyjmowali dodatkowo kortykosteroidy doustnie i dostawowo oraz NLPZ). Nie wykazano różnicy pomiędzy nielicznostawową postacią MIZS z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów, a uogólnioną postacią MIZS. Nie zidentyfikowano żadnych badań, które dostarczyłyby miarodajnej informacji dotyczącej porównania pomiędzy różnymi postaciami MIZS pod względem bezpieczeństwa.
Jaka jest trafność, rzetelność i odpowiedniość punktów końcowych, które powszechnie stosuje się w badaniach klinicznych lub praktyce klinicznej u dzieci chorych na MIZS?		Niedostateczna	Większość badań oceniających cechy psychometryczne narzędzi stosowanych w MIZS to badania umiarkowanej jakości, przekrojowe bądź długookresowe badania nierandomizowane z grupą kontrolną. Nie stwierdzono jakoby którekolwiek z narzędzi było lepsze do pomiaru aktywności choroby lub stanu funkcjonalnego chorego.

Źródło: opracowanie własne

8.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań randomizowanych, ani nierandomizowanych bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu. W związku z tym do analizy włączono badanie randomizowane porównujące ADA względem PLC i ADA+MTX względem PLC+MTX, w populacji chorych w wieku do 4 do 17 lat (badanie *Lovell 2008* [67], wraz z publikacją *NCT00048542* [79]). Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepione zakwalifikowane do kategorii IIA wg. klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii AOTM. Jego jakość oceniono na 4 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad. Na podstawie jego wyników zostanie wykonane porównanie pośrednie przez wspólną referencję względem 2 badań randomizowanych (*Lovell 2008*, *Wallace 2012*), w których porównywano ETN vs PLC lub ETN+MTX+PRED vs PLC+MTX. Szczegółową ocenę homogeniczności zamieszczono w rozdziale 8.9.1.1.

W celu pełnego zobrazowania skuteczności i bezpieczeństwa ADA w populacji docelowej do analizy włączono również badania jednoramienne.

Badanie *Kingsbury 2012* [69] (wraz z publikacją *Kingsbury 2013* [70], publikacją *NCT00775437* [81] oraz raportem *EMA 2013* [80]) jako jedyne dotyczyło podgrupy chorych, dla których nie analizowano wyników w badaniach randomizowanych tj. chorych w wieku od 2 do 4 lat. Jest to eksperymentalne badanie jednoramienne, zakwalifikowane do kategorii IVA wg. klasyfikacji AOTM. W celu porównania skuteczności ADA względem ETN również w tej podgrupie chorych, wyniki badania *Kingsbury 2012* porównano z odnalezionymi na drodze przeglądu systematycznego wynikami badania *Horneff 2013*. W badaniu tym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo ETN w szerszej populacji, jednak wyodrębniono również dane dla podgrupy w wieku od 2 do 4 lat. Podobnie jak badanie *Kingsbury 2012* jest to eksperymentalne badanie jednoramienne. Szczegółową ocenę homogeniczności tych badań przedstawiono w rozdziale 8.9.1.2.

Dane z badania *Kingsbury 2012* dla których nie było możliwe zestawienie wyników z wynikami badania *Horneff 2013* przedstawiono w odrębnym rozdziale, w którym przedstawiono również wyniki innych badań jednoramiennych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo eksperymentalne ADA. Były to badania *Imagawa 2012* [71] oraz *Magli 2013* [78]. Oba badania są prospektywne badanie

jednoramienne, zaklasyfikowane do kategorii IVA wg klasyfikacji AOTM. W badaniu *Imagawa 2012* [71] uczestniczyli chorzy w wieku od 4 do 17 lat. Z kolei badanie *Magli 2013* dotyczyło subpopulacji chorych z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Analiza została uzupełniona również o dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego. Uwzględniono wyniki 4 badań jednoramiennych (badania *Tynjala 2008* [76], *Biester 2007* [77], *Kotaniemi 2012* [74], *Trachana 2011* [75]) i 2 rejestrów (rejestr *Otten 2013* [68], *Zannin 2013* (wraz z erratą) [72, 73]).

Tabelaryczne zestawienie informacji odnośnie, metodyki, populacji, interwencji i punktów końcowych analizowanych w badaniach przedstawiono w załączniku, rozdział 12.8.

8.9.1. Ocena homogeniczności

8.9.1.1. Porównanie pośrednie ADA vs ETN metodą Buchera

Po wstępnej analizie homogeniczności badań na podstawie pełnych tekstów do szczegółowej analizy homogeniczności włączono dwa badania randomizowane: *Lovell 2000* oraz *Wallace 2012*, które zestawiono z badaniem *Lovell 2008*.

Ocena homogeniczności *Lovell 2008* vs *Lovell 2000*

Oba badania składały się z 3 faz. W pierwszej fazie, która była otwarta chorzy stosowali interwencję badaną (odpowiednio ADA lub ETN), następnie następowała faza podwójnie zaślepią, w której chorzy stosowali interwencję badaną lub placebo. W trzeciej, otwartej fazie chorzy z grupy PLC zaprzestawali jego stosowania i zmieniali terapię odpowiednio na ADA lub ETN, a chorzy leczeni w fazie podwójnie zaślepią aktywną interwencją kontynuowali jej stosowanie. Poniższa ocena homogeniczności dotyczy tylko fazy drugiej, dla której oceniano możliwość wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję: placebo.

Dla porównania ADA vs ETN homogeniczność badań *Lovell 2008* i *Lovell 2000* można ocenić jako średnią. Podstawową różnicą pomiędzy badaniami jest czas trwania otwartej fazy wprowadzającej do badań, która w badaniu *Lovell 2008* wynosiła 16 tygodni a w badaniu *Lovell 2000* 3 miesiące (około 13 tygodni). Ponadto istotnym jest odnotowanie różnic w odniesieniu do czasu trwania MIZS, w grupie chorych stosujących placebo, oraz różnice w odsetkach chorych stosujących wcześniej MTX, zarówno pomiędzy grupami badanymi jak i kontrolnym.

Uznano jednak, że odnotowane różnice w homogeniczności badań nie stanowią podstawy do odstąpienia od wykonania porównania pośredniego.

Szczegółowe dane dotyczące oceny homogeniczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Ocena homogeniczności badań Lovell 2008 i Lovell 2000

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja	
		Lovell 2008		Lovell 2000						
		Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ETN)	Grupa kontrolna (PLC)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	30	28	25	26	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
	Liczba mężczyzn (%)	7 (23,3)	8 (28,6)	6 (24,0)	11 (42,3)	OR=0,96 (0,28; 3,36)	OR=0,55 (0,18; 1,69)	Wysoka	Wysoka	
	Średni wiek (SD) [lata]	11,1 (4,1)	11,3 (3,8)	8,9 (b/d)	12,2 (b/d)	MD=2,20 (b/d)	MD=-0,90 (b/d)	Wysoka	Wysoka	
	Grupy wiekowe, n (%)	4-8 lat	8 (26,7)	8 (28,6)	13 (52,0)	5 (19,2)	OR=0,34 (0,11; 1,04)	OR=1,68 (0,47; 6,01)	Średnia	Wysoka
		9-12 lat	10 (33,3)	7 (25,0)	5 (20,0)	4 (15,4)	OR=2,00 (0,58; 6,91)	OR=1,83 (0,47; 7,19)	Wysoka	Wysoka
		13-17 lat	12 (40,0)	13 (46,4)	7 (28,0)	17 (65,4)	OR=1,71 (0,55; 5,35)	OR=0,46 (0,15; 1,37)	Wysoka	Wysoka
	Rasa biała, n (%)	26 (86,7)	27 (96,4)	14 (56,0)	23 (88,4)	OR=5,11 (1,37; 19,04)	OR=3,52 (0,34; 36,21)	Niska	Wysoka	
Podstawowe kryterium włączenia chorych	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne, wielostawowe MIZS Wiek 4-17 lat Brak odpowiedzi na NLPZ Nie leczeni wcześniej MTX lub leczeni MTX, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie 		<ul style="list-style-type: none"> Aktywne, wielostawowe MIZS Wiek 4-17 lat Brak odpowiedzi na NLPZ lub MTX 		n/d	n/d	Średnia	Średnia		

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		Lovell 2008		Lovell 2000					
		Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ETN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Liczba chorych z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym (%)		24/30 (80,0)	21/27 (77,8)	21 (84,0)	22 (84,6)	OR=0,76 (0,19; 3,07)	OR=0,64 (0,16; 2,58)	Wysoka	Wysoka
Średni czas trwania MIZS (SD) [lata]		3,6 (4,0)	2,9 (3,3)	5,3 (b/d)	6,4 (b/d)	MD=-1,70 (b/d)	MD=-3,50 (b/d)	Wysoka	Średnia
Wcześ- niejsza terapia, n (%)	MTX	8 (26,7)	4 (14,3)	25 (100,0)*	26 (100,0)*	OR=0,01 (0,00; 0,14)	OR=0,00 (0,00; 0,07)	Niska	Niska
	Inne DMARDs	4 (13,3)	3 (10,7)	2 (8,0)*	7 (26,9)*	n/a	n/a	n/a	n/a
	Metylprednizolon	0 (0,0)	1 (3,6)	b/d	b/d	n/a	n/a	b/d	b/d
Interwencja		ADA s.c. w dawce 24 g/m ² do max. 40 mg co 2 tyg.	PLC	ETN s.c. w dawce 0,4 mg/kg mc. 2 razy/tydz. do max. 25 mg	PLC	n/d	n/d	n/d	Wysoka
Leczenie wspomagające		Stabilne dawki NLPZ i niskie dawki kortykosteroidów (≤ 0,2 mg prednizonu lub równoważnika prednizonu na kg m.c./dobę do maksymalnie 10 mg/dobę). Leki przeciwbólowe stosowane najpóźniej na 12 godz. przed oceną stawów		Stabilne dawki NLPZ i niskie dawki kortykosteroidów (≤ 0,2 mg prednizonu lub równoważnika prednizonu na kg m.c./dobę do maksymalnie 10 mg/dobę). Leki przeciwbólowe stosowane najpóźniej na 12 godz. przed oceną stawów		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Wspólne punkty końcowe**		<ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania zaostrzeń choroby; • Częstość występowania zgonów 				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
dyka bada	Randomizacja	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
	Lovell 2008		Lovell 2000					
	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ETN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Okres obserwacji	Faza otwarta wprowadzająca: 16 tygodni, faza podwójnie zaślepiona 32 tygodnie, faza kontynuacji (w momencie publikacji badania ta faza badania była w toku)		Faza otwarta wprowadzająca: 12-13 tygodni, faza podwójnie zaślepiona 16-17 tygodni, faza kontynuacji do 8 lat		n/d	n/d	Niska	Niska
Liczba ośrodków	31		b/d		n/d	n/d	b/d	b/d
Ocena w skali Jadad	4/5		5/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Podejście do testowania hipotezy	<i>Superiority</i>		<i>Superiority</i>		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

*w badaniu wszyscy chorzy stosowali wcześniej MTX, w tym w okresie wymywania MTX stosowało w grupie ETN i PLC odpowiednio 64,0% i 69,2%, ponadto w okresie tym odpowiednio 8,0% i 26,9% chorych stosowało hydroksychlorochinę, 24,0% i 50,0% chorych stosowało kortykosteroidy, a 100,0% i 92,3% NLPZ
 **jako wspólne punkty końcowe określano te dla których możliwe było wykonanie obliczeń a sposób definiowania danego punktu końcowego był w obu badaniach zbliżony

Źródło: opracowanie własne

Ocena homogeniczności *Lovell 2008* vs *Wallace 2012*

Badanie *Wallace 2012* dotyczyło porównania ETN+PRED+MTX vs PLC+MTX. W związku z czym zdecydowano, że porównanie zostanie wykonane względem grup w badaniu *Lovell 2008*, w których również stosowano MTX.

Homogeniczność badań oceniono jako średnią. Podstawę do takiej oceny stanowią różnice pod względem metodyki badań. W badaniu *Lovell 2008* w początkowej fazie badania wszyscy chorzy przez 16 tygodni stosowali ADA, a następnie byli randomizowani do grupy ADA lub PLC. W badaniu *Wallace 2012* od początku badania chorzy zostali zrandomizowani do grup ETN+PRED+MTX vs PLC+MTX. Ponadto czynnikiem różniącym badania jest czas trwania MIZS, który był dużo dłuższy w badaniu *Lovell 2008*. Jako czynnik różniący można również wskazać stosowanie w grupie badanej w badaniu *Wallace 2012* prednizolonu, jednak przyjmując założenie konserwatywne, iż dodanie dodatkowej terapii do ETN pozytywnie wpływa na wyniki, nie należy tego traktować jako ograniczenia mogącego prowadzić do przeszacowania wyników na korzyść ADA.

W związku z powyższym zdecydowano, iż możliwe jest wykonanie porównania pośredniego.

Szczegółowe dane dotyczące oceny homogeniczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Ocena homogeniczności badań Lovell 2008 i Wallace 2012

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja	
		Lovell 2008		Wallace 2012						
		Grupa badana (ADA+MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)	Grupa badana (ETN+PRED+ MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	38	37	42	43	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
	Liczba mężczyzn (%)	8 (21,1)	7 (18,9)	13 (31,0)	9 (20,9)	OR=0,59 (0,21; 1,65)	OR=0,88 (0,29; 2,66)	Wysoka	Wysoka	
	Średni wiek (SD) [lata]	11,7 (3,3)	10,8 (3,4)	9,9 (4,6)	11,1 (4,1)	MD=1,80 (0,06; 3,54)	MD=-0,30 (-1,94; 1,34)	Wysoka	Wysoka	
	Grupy wiekowe, n (%)	4-8 lat	6 (15,8)	12 (32,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
		9-12 lat	17 (44,7)	10 (27,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
		13-17 lat	15 (39,5)	15 (40,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	Rasa biała, n (%)	36 (94,7)	36 (97,3)	35 (83,3)	38 (88,4)	OR=3,60 (0,70; 18,54)	OR=4,74 (0,53; 42,53)	Wysoka	Wysoka	
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	<ul style="list-style-type: none"> Aktywne wielostawowe MIZS Wiek 4-17 lat Brak odpowiedzi na NLPZ Nie leczeni wcześniej MTX lub leczeni MTX, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie 		<ul style="list-style-type: none"> Aktywne, wielostawowe MIZS Wiek 2-16 lat Nie stosowanie wcześniej leków biologicznych 		n/d	n/d	Średnia	Średnia	
Liczba chorych z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym (%)	27/37 (72,9)	30/36 (83,3)	28 (66,7)	26 (60,5)	OR=1,35 (0,51; 3,56)	OR=3,27 (1,12; 9,52)	Wysoka	Średnia		

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		Lovell 2008		Wallace 2012					
		Grupa badana (ADA+MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)	Grupa badana (ETN+PRED+ MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)				
Średni czas trwania MIZS (SD) [m-ce]		51,6 (49,2)	48,0 (42,0)	4,9 (0,5)	5,2 (0,6)	MD=46,70 (31,06; 62,34)	MD=42,80 (29,27; 56,33)	Niska	Niska
Wczes- niejsza terapia, n (%)	MTX	38 (100,0)	37 (100,0)	6 (14,2)	4 (9,3)	OR=432,38 (23,51; 7951,98)	OR=658,33 (34,26, 12650,21)	Niska	Niska
	Inne DMARDs	1 (2,6)	7 (18,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	OR=3,40 (0,13; 86,00)	OR=21,39 (1,18, 388,77)	Wysoka	Średnia
	Metyloprednizolon	2 (5,3)	2 (5,4)	2 (4,7)*	2 (4,6)*	OR=1,11 (0,15; 8,30)	OR=1,17 (0,16, 8,75)	Wysoka	Wysoka
Interwencja		ADA s.c. w dawce 24 g/m ² do max. 40 mg co 2 tyg.+ MTX ≥ 10 mg/m ²	PLC+ MTX ≥ 10 mg/m ²	ETN s.c. w dawce 0,8 mg/kg mc./tydz. do max. 50 mg + PRED 0,5 mg/kg/dobę (max. 60 mg/dobę)+MTX 0,5 mg/kg/tydz. (max. 40 mg/tydz.)	PLC+MTX 0,5 mg/kg/tydz. (max. 40 mg/tydz.)	n/d	n/d	n/d	Średnia

Cecha		Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
		Lovell 2008		Wallace 2012					
		Grupa badana (ADA+MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)	Grupa badana (ETN+PRED+ MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)				
Leczenie wspomagające		Stabilne dawki NLPZ i niskie dawki kortykosteroidów ($\leq 0,2$ mg prednizonu lub równoważnika prednizonu na kg m.c./dobę do maksymalnie 10 mg/dobę). Leki przeciwbólowe stosowane najpóźniej na 12 godz. przed oceną stawów		Kwas foliowy w dawce 1 mg/dobę, pojedynczy NLPZ, nie więcej niż dwa dostawowe wstrzyknięcia steroidów w czasie pierwszych 2 tygodni trwania badania.		n/d	n/d	Średnia	Średnia
Wspólne punkty końcowe**		<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź ACR 70 Ciężkie zdarzenia niepożądane 				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne (dotyczyło tylko ETN i PRED, dla MTX otwarte)		n/d	n/d	Średnia	Średnia
	Okres obserwacji	Faza otwarta wprowadzająca: 16 tygodni, faza podwójnie zaślepiona 32 tygodnie, faza kontynuacji (w momencie publikacji badania ta faza badania była w toku)		12 miesięcy (po 4 miesiącach ocena aktywności choroby, chorzy u których wystąpiła odpowiedź ACR 70 kontynuowali terapię w przydzielonej grupie, chorzy nie spełniający tego kryterium zmieniali terapię na otwarte ETN+PRED+MTX. Po 6 miesiącach ocena występowania choroby nieaktywnej klinicznie, w przypadku nie spełniania tego kryterium chorzy zmieniali terapię na otwarte ETN+PRED+MTX.		n/d	n/d	Średnia	Średnia
	Liczba ośrodków	31		b/d		n/d	n/d	b/d	b/d
	Ocena w skali Jadad	4/5		4/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania				OR/MD (95% CI) Grupy badane	OR/MD (95% CI) Wspólna referencja	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Wspólna referencja
	Lovell 2008		Wallace 2012					
	Grupa badana (ADA+MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)	Grupa badana (ETN+PRED+ MTX)	Grupa kontrolna (PLC+MTX)				
Podejście do testowania hipotezy	<i>Superiority</i>		<i>Superiority</i>		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

*prednizolon

**jako wspólne punkty końcowe określano te dla których możliwe było wykonanie obliczeń a sposób definiowania danego punktu końcowego był w obu badaniach zbliżony;

Źródło: opracowanie własne

8.9.1.2. Zestawienie wyników badań jednoramiennych

Homogeniczność badań *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013* oceniono jako średnią. Oba badania były eksperymentalne, jednoramienne. Analiza odpowiedzi na leczenie była możliwa dla takiego samego okresu obserwacji. W badaniu *Horneff 2013* dane odnośnie wyjściowej charakterystyki chorych przedstawiono dla całej populacji uczestniczącej w badaniu, natomiast dla populacji w wieku 2 do 4 lat, nie przedstawiono szczegółowych danych, w związku z czym porównanie z badaniem *Kingsbury 2012* jest bardzo ograniczone. Czynnikiem różniącym badania jest postać MIZS. W badaniu *Kingsbury 2012* uczestniczyli chorzy z wielostawową postacią MIZS, natomiast w badaniu *Horneff 2013* z stąpostawową postacią choroby z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów. Uznano jednak, że nie stanowi to ograniczenia, które uniemożliwiłoby zestawienie danych dla ocenianych badań.

Szczegółową ocenę homogeniczności zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.

Ocena homogeniczności badań *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013*

Cecha		Porównywane badania		Homogeniczność
		<i>Kingsbury 2012</i>	<i>Horneff 2013</i>	
		ADA	ETN	
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	32	15	Średnia
	Zakres wieku [lata]	Chorzy w wieku od 2 do 4 lat lub powyżej 4 lat o masie ciała mniejszej niż 15 kg	Od 2 do 4 lat	Wysoka
	Podstawowe kryterium włączenia chorych	Aktywna wielostawowa postać MIZS; Wcześniejsza nieskuteczna lub nie tolerowana terapia co najmniej 1 DMARD	Skąpostawowa postać MIZS z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów; Wcześniejsza nieskuteczna lub nie tolerowana terapia co najmniej 1 DMARD	Średnia
Interwencja		ADA 24 mg/m ² s.c do 2 tyg.; maksymalnie 20 mg w jednej dawce	ETN 0,8 mg/kg mc. na tydzień s.c.; maksymalnie 50 mg na tydzień	n/d

Cecha		Porównywane badania		Homogeniczność
		<i>Kingsbury 2012</i>	<i>Horneff 2013</i>	
		ADA	ETN	
Leczenie wspomagające		71,9% chorych stosowało MTX, 31,3% NLPZ, a 50% systemowe kortykosteroidy	Dla całej populacji (N=60) o 90,0% chorych stosowało DMARDs w tym 81,7% MTX, dodatkowo 11,7% stosowało doustne kortykosteroidy, a 53,3% doustne NLPZ; założono, że proporcje chorych w podgrupie uwzględnionej w analizie mogą być zbliżone	Średnia
Wspólne punkty końcowe		Odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90		Wysoka
Metodyka badania	Metodyka	Eksperymentalne, jednoramienne	Eksperymentalne, jednoramienne	Wysoka
	Okres obserwacji	Minimalnie 24 tyg. (wyniki dla odpowiedzi ACR po 12 tyg.)	12 tyg.	Wysoka
	Ocena w skali NICE	5/8	7/8	Wysoka

*w badaniu *Horneff 2013* nie podano informacji o sposobie definiowania punktów końcowych;
 Źródło: opracowanie własne

8.10. Ocena skuteczności eksperymentalnej ADA względem ETN

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności. W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zaostrzenia choroby) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. W przypadku, gdy przedział ufności zawiera 1 można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie zaostrzenia choroby parametr OR wyniósł 4,11(95% CI: 0,82; 20,64) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej adalimumabem jest 4,11 razy wyższa niż w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,29 (95% CI: -0,05; 0,63) co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było 29% większe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nie istotna statystycznie.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 8.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.10.1. ADA vs ETN – porównanie pośrednie dla badań *Lovell 2008* i *Lovell 2000*

Skuteczność ADA względem ETN została oceniona na podstawie wyników z badań *Lovell 2008* i *Lovell 2000*. Wyniki przedstawiono dla wspólnych punktów końcowych

dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji²¹. Jedynym punktem końcowym dla którego było to możliwe była częstość występowania zaostrzeń.

Sposób definiowania punktów końcowych w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Definicje zaostrzenia choroby w badaniach Lovell 2008 i Lovell 2000

Badanie	Definicja zaostrzenia choroby
Lovell 2008	Pogorszenie o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów (ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchu, ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> *, stężenie białka C-reaktywnego) przy jednoczesnej poprawie o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium. Jeśli jako kryterium zaostrzenia stosowano liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, a chory wyjściowo nie miał stawów z aktywnym zapaleniem lub dotyczyło ono jednego stawu, wymagany był wzrost liczby stawów objętych zapaleniem do co najmniej dwóch. To samo kryterium dotyczyło liczby stawów z ograniczoną ruchomością. Jeśli jako kryterium zaostrzenia stosowano ogólną ocenę choroby, wzrost wyniku w skali VAS o 30% był wystraszający, w tym przypadku nie wyznaczano minimalnego istotnego klinicznie wzrostu.
Lovell 2000	Pogorszenie o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów (ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchu, ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> , stężenie białka C-reaktywnego) i co najmniej dwa aktywne stawy przy jednoczesnej poprawie o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium. Jeśli do oceny zaostrzenia zastosowano ogólną ocenę aktywności choroby, musiała nastąpić zmiana o co najmniej 2 jednostki na skali od 0 do 10

*kwestionariusz za pomocą którego mierzona jest sprawność funkcjonalna w codziennym życiu u dzieci chorych na MIZS

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowe wyniki porównania zamieszczono w poniższym rozdziale.

²¹ Pozostałe wyniki z badania *Lovell 2008* obrazujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA przedstawiono w załączniku, rozdział 12.9, Wyniki te uwzględniono w celu pełnego przedstawienia danych o skuteczności i bezpieczeństwie ADA, mając w szczególności na uwadze, iż badanie *Lovell 2008* jest badaniem rejestracyjnym

8.10.1.1. Zaostrzenie choroby

W poniższej tabeli przedstawiono dane odnośnie częstości występowania zaostrzenia choroby po około 16-17 tygodniach trwania fazy podwójnie zaślepionej badań. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Wartość parametru OR wyniosła 4,11 (95% CI: 0,82; 20,64), natomiast wartość parametru RD 0,29 (95% CI: -0,05; 0,63).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Częstość występowania zaostrzenia choroby, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, po około 16-17 tyg. (około 4 m-cach) trwania fazy podwójnie zaślepionej, na podstawie badań Lovell 2008 i Lovell 2000

Lovell 2008 (NCT00048542)				Lovell 2000						
ADA		PLC		ETN		PLC				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
9 (30,0)	30	15 (53,6)	28	7 (28,0)	25	21 (81,0)	26			
Wyniki dla porównań bezpośrednich							Wynik porównania pośredniego			IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI		
0,37	0,13	1,09	0,09	0,03	0,34	4,11	0,82	20,64	NIE	
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	IS	
-0,24	-0,48	0,01	-0,53	-0,76	-0,30	0,29	-0,05	0,63	NIE	

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania ADA względem ETN dla całego okresu ekspozycji chorego na lek tj. od rozpoczęcia udziału w badaniu. Dla ETN okres obserwacji wynosił 3 miesiące (około 13 tyg.) fazy wstępnej oraz 4 miesiące (około 17 tyg.) fazy podwójnie zaślepionej, co łącznie daje około 30 tygodni. Dla ADA okres obserwacji w fazie wstępnej wynosił 16 tygodni a fazy podwójnie zaślepionej 32 tygodnie, co łącznie daje 48 tygodni. Było jednak możliwe

wyodrębnienie danych dla 12 tyg. fazy podwójnie zaślepionej co po zsumowaniu z 16 tygodniami fazy wstępnej daje 28 tygodni²² ekspozycji na lek.

Dla takiego okresu obserwacji obliczony iloraz szans nie wykazał różnic pomiędzy grupami. Wartość parametru RD wskazywała natomiast na granicznie istotną statystycznie różnicę na korzyść ETN. Szczegółowa analiza wyników wskazała na istnienie znaczących różnic w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń w grupie PLC stanowiącej wspólną referencję. W badaniu *Lovell 2008* zaostrzenie wystąpiło u 39% chorych w grupie PLC, natomiast w badaniu *Lovell 2000* u 81% chorych. Może to być spowodowane faktem, że faza wstępna, kiedy wszyscy chorzy stosowali aktywną interwencję trwała w badaniu *Lovell 2000* przez około 3-4 tyg. krócej niż w badaniu *Lovell 2008*, przez co w fazie zaślepionej PLC w badaniu *Lovell 2000* było stosowane dłużej o około 3-4 tyg., co spowodowało wyższą częstość zaostrzenia choroby w grupie PLC.

Należy odnotować również, że odsetki chorych, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w grupach ADA (20%) i ETN (28%) były zbliżone.

Mając na uwadze powyższe informacje, zdecydowano, że wynik dla analizowanego punktu końcowego należy uznać za nieistotny statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

²² Możliwe też było wyodrębnienie danych dla 32 tygodni, ale pokrywają się one z wynikami w powyższej tabeli - Tabela 24 (obejmują okres 16 tyg. fazy wstępnej oraz po 16 tyg. fazy podwójnie zaślepionej) w związku z czym uznano, że bardziej wartościowe będzie uwzględnienie wyników dla 28 tyg.

Tabela 25.

Częstość występowania zaostrzenia choroby, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, ocena dla czasu ekspozycji na interwencję, 28-30 tygodni (około 7 m-cy) na podstawie badań Lovell 2008 i Lovell 2000

Lovell 2008 (NCT00048542)				Lovell 2000						
ADA		PLC		ETN		PLC				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
6 (20,0)	30	11 (39,3)	28	7 (28,0)	25	21 (81,0)	26			
Wyniki dla porównań bezpośrednich							Wynik porównania pośredniego			IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI		
0,39	0,12	1,25	0,09	0,03	0,34	4,33	0,80	23,42	NIE	
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	IS	
-0,19	-0,42	0,04	-0,53	-0,76	-0,30	0,34	0,01	0,67	TAK	

Źródło: opracowanie własne

8.10.2. ADA+MTX vs ETN+MTX – porównanie pośrednie dla badań *Lovell 2008* i *Wallace 2012*

Na podstawie danych z badań *Lovell 2008* i *Wallace 2012* wykonano porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs ETN+MTX. Jedynym punktem końcowym dla którego była możliwa ocena skuteczności terapii było występowanie odpowiedzi ACR 70.

Sposób definiowania punktów końcowych w badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Sposób definiowania odpowiedzi ACR 70 w badaniach *Lovell 2008* i *Wallace 2012*

Badanie	Definicja odpowiedzi ACR 70
<i>Lovell 2008</i>	Poprawa o co najmniej 70% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
<i>Wallace 2012</i>	Poprawa o co najmniej 70% w co najmniej 3 z 6 kryteriów (ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ogólna ocena samopoczucia przez rodzica/chorego, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, wynik <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> , wynik OB) przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowe wyniki porównania zamieszczono w poniższym rozdziale.

8.10.2.1. Odpowiedź ACR 70

W poniższej tabeli przedstawiono dane odnośnie częstości występowania odpowiedzi ACR 70 po około roku. Odsetki chorych, u których występowała odpowiedź ACR 70 u chorych leczonych ADA i ETN były porównywalne. Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 70, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań *Lovell 2008* i *Wallace 2012*

<i>Lovell 2008</i>				<i>Wallace 2012</i>						
ADA+MTX		PLC+MTX		ETN+PRED+MTX		PLC+MTX				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
24 (63,2)	38	10 (27,0)	37	28 (66,7)	42	10 (23,3)	43			
Wyniki dla porównań bezpośrednich							Wynik porównania pośredniego			IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI		
4,63	1,74	12,34	6,60	2,54	17,15	0,70	0,18	2,76	NIE	
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	IS	
0,36	0,15	0,57	0,43	0,24	0,62	-0,07	-0,35	0,21	NIE	

Źródło: opracowanie własne

8.10.3. ADA+/-MTX vs ETN+/-MTX – zestawienie wyników badań jednoramiennych *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013*

Na podstawie danych z eksperymentalnych badań jednoramiennych *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013*, wykonano porównawczą analizę skuteczności adalimumabu względem etanerceptu. W obu badaniach leki mogły być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MTX.

Analiza była możliwa dla 4 wspólnych punktów końcowych: odpowiedź ACR 30, ACR 50, ACR 70 oraz ACR 90.

Sposób definiowania tych punktów końcowych w badaniu *Kingsbury 2012* przedstawiono w poniższej tabeli, w badaniu *Horneff 2013* nie podano informacji o sposobie definiowania punktów końcowych.

Tabela 28.
Sposób definiowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 w badaniach *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013*

Badanie	Punkt końcowy/definicja
ACR 30	
<i>Kingsbury 2012</i>	Poprawa o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
ACR 50	
<i>Kingsbury 2012</i>	Poprawa o co najmniej 50% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
ACR 70	
<i>Kingsbury 2012</i>	Poprawa o co najmniej 70% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
ACR 90	
<i>Kingsbury 2012</i>	Poprawa o co najmniej 90% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowe wyniki porównania zamieszczono w poniższym rozdziale.

8.10.3.1. Odpowiedź na leczenie

W odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR 30. Odsetki chorych, u których wystąpiła ona po 12 tygodniach terapii były bardzo zbliżone i wynosiły około 93%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*) oraz *Horneff 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 30 – odnotowane*	29 (93,5)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		14 (93,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 również była zbliżona pomiędzy grupami. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*) oraz *Horneff 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 50 – odnotowane*	28 (90,3)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		13 (86,7)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
Źródło: opracowanie własne

Również w przypadku odpowiedzi ACR 70 nie wykazano znaczącej przewagi żadnej z terapii. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*) oraz *Horneff 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 70 – odnotowane*	19 (61,3)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		11 (73,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
Źródło: opracowanie własne

Odpowiedź ACR 90 występowała u ponad 30% chorych w każdej z grup. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*) oraz *Horneff 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Lek	Punkt końcowy	n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	ADA+/-MTX	Odpowiedź ACR 90 – odnotowane*	12 (38,7)	31
<i>Horneff 2013</i>	12 tyg.	ETN+/-MTX		5 (33,3)	15

*nie przyjmowano założeń odnośnie oceny odpowiedzi w przypadku braku danych;
Źródło: opracowanie własne

8.11. Uzupełniająca analiza skuteczności eksperymentalnej ADA na podstawie badań jednoramiennych

Do uzupełniającej analizy skuteczności eksperymentalnej włączono dane z badania *Kingsbury 2012*, dla których nie było możliwe porównanie wyników z wynikami badania *Horneff 2013*. Dodatkowo włączono dane z badań *Imagawa 2012* i *Magli 2013*. W badaniu *Imagawa 2012* oddzielnie przedstawiono wyniki dla chorych stosujących ADA w skojarzeniu z MTX oraz niezależnie od stosowania lub nie stosowania MTX, w związku z czym, jego wyniki przedstawiono w obu podrozdziałach z analizą wyników.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

8.11.1. Skuteczność ADA+MTX

Ocenę skuteczności ADA w skojarzeniu z MTX wykonano na podstawie wyników badania *Imagawa 2012* dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR 30 (odnotowane przypadki) w czasie 2, 4, 8, 16, 24, 26, 48, 60 tygodni;
- odpowiedź ACR 30 (braki danych oraz chorzy bez odpowiedzi byli oceniani jako brak odpowiedzi ACR 30) w czasie 16 tygodni;
- zmiana wyniku dla 6 kluczowych zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie w czasie 16 i 60 tygodni:
 - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
 - ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców;
 - ocena niepełnosprawności na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*;
 - liczba aktywnych stawów;
 - liczba stawów z ograniczeniem ruchu;
 - stężenie białka C-reaktywnego.

Sposób oceny i definiowania punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli .

Tabela 33.
Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniu *Imagawa 2012*

Punkt końcowy	Definicja/ocena
Odpowiedź ACR 30	Poprawa o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium;
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	Oceniana w skali VAS, 0-100 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców	Oceniana w skali VAS, 0-100 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
Ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>	Ocena w skali 0 -3 punktów. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
Liczba aktywnych stawów	Oceniane 73 stawy, mniejsza liczba stawów z aktywną chorobą wskazuje na poprawę
Liczba stawów z ograniczeniem ruchu	Oceniane 69 stawów, mniejsza liczba stawów z ograniczeniem ruchu wskazuje na poprawę
Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę.

Źródło: opracowanie własne

Wyniki przedstawiono w poniższym podrozdziale.

8.11.1.1. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie danych z badania *Imagawa 2012* można wnioskować, że odpowiedź ACR 30 po osiągnięciu pułapu około 90% w 16 tygodniu trwania badania utrzymywała się aż do 60 tygodnia trwania badania na zbliżonym poziomie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	2 tyg.	Odpowiedź ACR 30 – odnotowane*	11 (55,0)	20
	4 tyg.		12 (60,0)	20
	8 tyg.		15 (75,0)	20
	16 tyg.		19 (95,0)	20
	24 tyg.		18 (90,0)	20
	36 tyg.		18 (90,0)	20

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
	48 tyg.		18 (90,0)	20
	60 tyg.		19 (95,0)	20
	16 tyg.	Odpowiedź ACR 30 - braki danych były oceniane jako brak odpowiedzi ACR 30	18 (90,0)	20

*włączano tylko dane dla chorych uczestniczących w badaniu w czasie oceny danego punktu końcowego;

Źródło: opracowanie własne

Analiza danych dla 6 kluczowych zmiennych na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie wskazuje na poprawę w zakresie wszystkich parametrów w czasie okresu obserwacji. Dodatkowo należy zauważyć, że efekt uzyskany w 16 tygodniu trwania badania po 60 tygodniach utrzymywał się lub następowała dalsza poprawa.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Zmiana wyniku dla kluczowych 6 zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (zmiana %)*	N	
<i>Imagawa 2012</i>	16 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [VAS, 0-100 mm]	-35,2 (-64,80%)	20	b/d
	60 tyg.		-38,3 (-74,00%)	20	b/d
	16 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców [VAS, 0-100 mm]	-22,6 (-50,50%)	20	b/d
	60 tyg.		-26,3 (-51,70%)	20	b/d
	16 tyg.	Ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> [0 -3 punkty]	-7,2 (-59,90%)	20	b/d
	60 tyg.		-9,2 (-81,50%)	20	b/d
	16 tyg.	Liczba aktywnych stawów [oceniane 73 stawy]	-3,8 (-38,30%)	20	b/d
	60 tyg.		-6,1 (-78,70%)	20	b/d
	16 tyg.	Liczba stawów z ograniczeniem ruchu [oceniane 69 stawów]	-0,3 (-32,80%)	20	b/d
	60 tyg.		-0,5 (-46,90%)	20	b/d
	16 tyg.	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	-0,6 (-23,8%)	20	b/d
	60 tyg.		-0,6 (-46,60%)	20	b/d

*średnia zmiana obliczana przez autorów analizy, dla zmiany % dane z badania

Źródło: opracowanie własne

8.11.2. Skuteczność ADA +/- MTX

Ocenę skuteczności ADA niezależnie od stosowania leku w monoterapii czy w skojarzeniu z MTX wykonano na podstawie wyników badań *Kingsbury 2012*, *Imagawa 2012* oraz *Magli 2013*.

Ocena została wykonana dla następujących punktów końcowych:

Jakość życia

- zmiana wyniku w skali CHQ-PF50 (ang. *Child Health Questionnaire 50-item Parent Form*, kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci, wypełniany przez rodziców) w czasie 12 i 24 tygodni (badanie *Kingsbury 2012*);

Odpowiedź na leczenie

- odpowiedź ACR 30 w czasie 16 tygodni (badanie *Imagawa 2012*), w czasie 12 i 24 tygodni (badanie *Kingsbury 2012*);
- odpowiedź ACR 50 w czasie 16 tygodni i 60 tygodni (badanie *Imagawa 2012*), w czasie 12 i 24 tygodni (badanie *Kingsbury 2012*), w czasie 52 tygodni (badanie *Magli 2013*);
- odpowiedź ACR 70 w czasie 16 tygodni i 60 tygodni (badanie *Imagawa 2012*), w czasie 12 i 24 tygodni (badanie *Kingsbury 2012*);
- odpowiedź ACR 90 w czasie 60 tygodni (badanie *Imagawa 2012*), w czasie 12 i 24 tygodni (badanie *Kingsbury 2012*);
- zmiana wyniku dla kluczowych 6 zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie w czasie 12 i 24 tygodni na podstawie badania *Kingsbury 2012*:
 - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
 - ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców;
 - ocena niepełnosprawności na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*;
 - liczba aktywnych stawów;
 - liczba stawów z ograniczeniem ruchu;

- stężenie białka C-reaktywnego;
- zmiana wyniku dla innych (niż 6 kluczowych) zmiennych oceniających aktywność choroby w czasie 12 i 24 tygodni na podstawie badania *Kingsbury 2012*:
 - liczba opuchniętych stawów;
 - liczba bolesnych stawów;
 - ból w ruchu;
 - ogólna ocena bólu przez rodziców;
- częstość występowania braku objawów zapalenia stawów, stabilnego zapalenia stawów oraz pogorszenia zapalenia stawów, w czasie średnio 18,2 miesiąca na podstawie badania *Magli 2013*;

Zmiana w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka

- częstość występowania ustąpienia, stabilizacji oraz pogorszenia, nawrotów i poprawy zapalenia przedniej komory oka w czasie średnio 18,2 miesiąca na podstawie badania *Magli 2013*;
- zmiana liczby zaostrzeń i nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka w czasie średnio 18,2 miesiąca na podstawie badania *Magli 2013*;
- zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w czasie 39, 104 i 156 tygodni na podstawie badania *Magli 2013*.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje i sposób oceny dla analizowanych punktów końcowych.

Tabela 36.

Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniach *Kingsbury 2012*, *Imagawa 2012*, *Magli 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Kingsbury 2012</i>	Wynik w skali CHQ-PF50	Kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci, wypełniany przez rodziców; wzrost wyniku oznacza poprawę
<i>Kingsbury 2012</i> <i>Imagawa 2012</i>	Odpowiedź ACR 30	Poprawa o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium;
<i>Kingsbury 2012</i>	Odpowiedź ACR 50	Poprawa o co najmniej 50% w co najmniej 3 z 6 kryteriów

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Imagawa 2012</i>		przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
<i>Magli 2013</i>		b/d
<i>Kingsbury 2012</i>	Odpowiedź ACR 70	Poprawa o co najmniej 70% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
<i>Imagawa 2012</i>		
<i>Kingsbury 2012</i>	Odpowiedź ACR 90	Poprawa o co najmniej 90% w co najmniej 3 z 6 kryteriów przy jednoczesnym pogorszeniu o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium
<i>Imagawa 2012</i>		
<i>Kingsbury 2012</i>	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	Oceniana w skali VAS, 0-100 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Kingsbury 2012</i>	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców	Oceniana w skali VAS, 0-100 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Kingsbury 2012</i>	Ocena niepełnosprawności na podstawie Disability Index of Childhood Health Assessment Questionnaire	Ocena w skali 0 -3 punktów. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Kingsbury 2012</i>	Liczba aktywnych stawów	Oceniane 73 stawy, mniejsza liczba stawów z aktywną chorobą wskazuje na poprawę
<i>Kingsbury 2012</i>	Liczba stawów z ograniczeniem ruchu	Oceniane 69 stawów, mniejsza liczba stawów z ograniczeniem ruchu wskazuje na poprawę
<i>Kingsbury 2012</i>	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę.
	Liczba opuchniętych stawów	Oceniane 66 stawów, mniejsza liczba opuchniętych stawów wskazuje na poprawę
	Liczba bolesnych stawów	Oceniane 75 stawów, mniejsza liczba bolesnych stawów wskazuje na poprawę
	Ból w ruchu	Oceniane 75 stawów, mniejsza liczba stawów, w których występuje ból podczas ruchu wskazuje na poprawę
	Ogólna ocena bólu przez rodziców	Oceniana w skali VAS, 0-100 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Magli 2013</i>	Ocena zapalenia błony naczyniowej oka	<p>Ocena była wykonywana w oparciu o kryteria <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> (SUN, standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej), gdzie stopień zapalenia określany jest od 0 do 4 punktów gdzie 0 = poniżej 1 komórki w polu, 0,5+=1-5 komórek w polu, 1+=6-15 komórek w polu, 2+=16-25 komórek w polu, 3+=26-50 komórek w polu, 4=powyżej 50 komórek w polu.</p> <p>Poprawa w aktywności choroby była definiowana jako obniżenie wyniku o 2 stopnie lub obniżenie do wyniku 0 (brak aktywnego zapalenia).</p> <p>Nawrót był definiowany jako wzrost wyniku o 2 stopnie lub uzyskanie maksymalnego wyniku (4+).</p> <p>Stabilizacja była definiowana jako zmiana wyniku mniejsza niż 2 stopnie.</p> <p>Jeśli w jednym oku nastąpiła poprawa a w drugim pogorszenie, wynik interpretowano jako pogorszenie.</p> <p>Zaostrzenie było definiowane jako epizod pogorszenia zapalenia w czasie trwania badania.</p>

Źródło: opracowanie własne

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.11.2.1. Jakość życia

Jakość życia ocenianą za pomocą skali CHQ-PF50 analizowano w badaniu *Kingsbury 2012*. W odniesieniu do wszystkich ocenianych zmiennych nastąpiła poprawa. Wynik uzyskany po 12 tygodniach w 24 tygodniowym okresie obserwacji utrzymywał się na zbliżonym poziomie lub następowała dalsza poprawa.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Zmiana wyniku w skali CHQ-PF50 na podstawie badania *Kingsbury 2012* (raport EMA 2013) – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)	N	
<i>Kingsbury 2012</i> (raport EMA 2013)	12 tyg.	Ogólne poczucie zdrowia	17,1 (29,48)	29	b/d
	24 tyg.		24,3 (25,77)	28	b/d
	12 tyg.	Funkcjonowanie fizyczne	30,6 (32,14)	31	b/d
	24 tyg.		31,6 (31,91)	30	b/d
	12 tyg.	Funkcjonowanie w rolach/ ograniczenia społeczne/ emocjonalne/ w zachowaniu	20,8 (32,53)	23	b/d
	24 tyg.		17,7 (29,43)	22	b/d
	12 tyg.	Funkcjonowanie w rolach/ ograniczenia społeczne/ fizyczne	28,6 (32,97)	21	b/d
	24 tyg.		31,7 (35)	20	b/d
	12 tyg.	Ból/dyskomfort	35 (30,6)	30	b/d
	24 tyg.		36,2 (32,99)	29	b/d
	12 tyg.	Zachowanie	5,6 (15,78)	29	b/d
	24 tyg.		4,2 (13,58)	28	b/d
	12 tyg.	Ogólna ocena zachowania	4,5 (18,17)	19	b/d
	24 tyg.		10,8 (17,66)	19	b/d
	12 tyg.	Zdrowie psychiczne	3,5 (11,12)	31	b/d
	24 tyg.		3,5 (10,76)	30	b/d
	12 tyg.	Samooceńca	10,6 (23,91)	23	b/d
	24 tyg.		10,5 (24,75)	22	b/d
12 tyg.	Ogólne postrzeganie zdrowia	0,6 (14,08)	26	b/d	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)	N	
	24 tyg.		3,7 (14,78)	25	b/d
	12 tyg.	Zmiana w zdrowiu	1,4 (1,75)	30	b/d
	24 tyg.		1,7 (1,67)	29	b/d
	12 tyg.	Wpływ rodziców - emocjonalny	11,4 (26,12)	30	b/d
	24 tyg.		19 (28,59)	28	b/d
	12 tyg.	Wpływ rodziców - czas	4,6 (24,5)	30	b/d
	24 tyg.		13,5 (28,59)	28	b/d
	12 tyg.	Aktywności rodzinne	8,3 (28,41)	30	b/d
	24 tyg.		17,6 (24,15)	28	b/d
	12 tyg.	Spójność rodziny	2,5 (14)	30	b/d
	24 tyg.		4,3 (23,28)	28	b/d

Źródło: opracowanie własne

8.11.2.2. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie danych z badań *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR 30. Wyniki wskazują, że wyniki zarówno dla populacji w wieku od 4 do 17 lat jak i dla populacji w wieku od 2 do 4 lat były wysokie około 90% (oprócz wyników po 24 tygodniach z badania *Kingsbury 2012*, gdy brakujące odpowiedzi uznawano za brak odpowiedzi na leczenie, dla których odpowiedź wystąpiła u 84,4% chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	16 tyg.	Odpowiedź ACR 30 - braki danych były oceniane jako brak odpowiedzi ACR 30	23 (92,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku od 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 30 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	29 (90,6)	32

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 30 – LOCF* (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	29 (93,5)	31
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 30 - odnotowane	27 (90,0)	30
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 30 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	27 (84,4)	32
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 30 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	28 (90,3)	31

* ang. *last observation carried forward* – ekstrapolacja ostatniej obserwacji

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 oceniano na podstawie badań *Imagawa 2012*, *Kingsbury 2012* oraz *Magli 2013*.

W subpopulacji w wieku od 4 do 17 lat podobnie jak w przypadku odpowiedzi ACR 30 wynik wynosił 92%, w subpopulacji w wieku od 2 do 4 lat był on nieznacznie niższy i w zależności od przyjętej metody analizy danych i okresu obserwacji wynosił od 78% do 90%. W badaniu *Magli 2013* w subpopulacji z zapaleniem błony naczyniowej oka, u wszystkich chorych z aktywnym zapaleniem stawów na początku badania odnotowano wystąpienie odpowiedzi ACR 50.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań *Imagawa 2012*, *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*), *Magli 2013*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	16 tyg. i 60 tyg.	Odpowiedź ACR 50 – odnotowane*	23 (92,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 50 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	28 (87,5)	32
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 50 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	28 (90,3)	31
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 50 - odnotowane	25 (83,3)	30

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 50 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	25 (78,1)	32
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 50 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	26 (83,9)	31
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Magli 2013</i>	52 tyg.	Odpowiedź ACR 50	9 (100,0)	9**

*włączano tylko dane dla chorych uczestniczących w badaniu w czasie oceny danego punktu końcowego;

**w badaniu wynik przedstawiono dla 9 chorych z aktywnym zapaleniem stawów na początku badania
Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012* można wnioskować oceniano częstość występowania odpowiedzi ACR 70. W podgrupie chorych w wieku od 4 do 17 lat odpowiedź ACR 70 występowała u 76% chorych. W podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat wyniki były bardziej zróżnicowane i po 12 tygodniach wynosiły około 60%, natomiast po 24 tygodniach od 68,8% do 74,2% w zależności od sposobu analizowania danych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	16 tyg. i 60 tyg.	Odpowiedź ACR 70 – odnotowane*	19 (76,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 70 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	19 (59,4)	32
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	12 tyg.	Odpowiedź ACR 70 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	19 (61,3)	31
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 70 - odnotowane	22 (73,3)	30
<i>Kingsbury 2012</i>	24 tyg.	Odpowiedź ACR 70 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	22 (68,8)	32

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)	24 tyg.	Odpowiedź ACR 70 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	23 (74,2)	31

*włączano tylko dane dla chorych uczestniczących w badaniu w czasie oceny danego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

Odpowiedź ACR 90 w czasie 60 tygodnie wystąpiła u 52% chorych w badaniu *Imagawa 2012*. W badaniu *Kingsbury 2012* odpowiedź ta występowała u około 38% chorych w czasie 12 tygodni oraz od 34,4% do 36,7% w czasie 24 tygodni, w zależności od sposobu analizy danych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja w wieku od 4 do 17 lat				
Imagawa 2012	60 tyg.	Odpowiedź ACR 90 – odnotowane*	13 (52,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku 2 do 4 lat				
Kingsbury 2012	12 tyg.	Odpowiedź ACR 90 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	12 (37,5)	32
Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)	12 tyg.	Odpowiedź ACR 90 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	12 (38,7)	31
Kingsbury 2012	24 tyg.	Odpowiedź ACR 90 - odnotowane	11 (36,7)	30
Kingsbury 2012	24 tyg.	Odpowiedź ACR 90 - brakujące odpowiedzi uznano jako brak odpowiedzi na leczenie	11 (34,4)	32
Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)	24 tyg.	Odpowiedź ACR 90 – LOCF (brakujące dane uwzględniano jako ostatnią odnotowaną odpowiedź po włączeniu do badania)	11 (35,5)	31

*włączano tylko dane dla chorych uczestniczących w badaniu w czasie oceny danego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Kingsbury 2012* oceniano zmianę dla kluczowych 6 zmiennych, na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie. W badaniu

wskazano, że w przypadku wszystkich zmiennych nastąpiła klinicznie istotna redukcja aktywności choroby zarówno po 12 jak i 24 tygodniach trwania badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Zmiana wyniku dla kluczowych 6 zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badania *Kingsbury 2012* – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS*
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)	N	
Kingsbury 2012	12 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [VAS, 0-100 mm]	-41,4 (21,2)	31	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-45,3 (21,32)	30	Istotna klinicznie poprawa
	12 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców [VAS, 0-100 mm]	-28,1 (29,91)	31	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-32,2 (29,74)	30	Istotna klinicznie poprawa
	12 tyg.	Ocena niepełnosprawności na podstawie <i>Disability Index of Childhood Health Assessment Questionnaire</i> [0 -3 punkty]	-0,5 (0,64)	31	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-0,5 (0,64)	30	Istotna klinicznie poprawa
	12 tyg.	Liczba aktywnych stawów [oceniane 73 stawy]	-7,1 (4,62)	31	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-7 (5,68)	30	Istotna klinicznie poprawa
	12 tyg.	Liczba stawów z ograniczeniem ruchu [oceniane 69 stawów]	-5,6 (4,84)	31	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-5,6 (5,56)	30	Istotna klinicznie poprawa
	12 tyg.	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	-0,6 (2,65)	28	Istotna klinicznie poprawa
	24 tyg.		-0,2 (3,2)	28	Istotna klinicznie poprawa

*na podstawie *Raport EMA 2013*

Źródło: opracowanie własne

Dla innych (niż 6 kluczowych) zmiennych oceniających aktywność choroby w badaniu *Kingsbury 2012* również nastąpiła poprawa wyników zarówno w czasie 12 jak i 24 tygodni, nie podano jednak informacji o istotności statystycznej ani klinicznej odnotowanej zmiany.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.

Zmiana wyniku dla innych* zmiennych oceniających aktywność choroby na podstawie badania *Kingsbury 2012* – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)	N	
<i>Kingsbury 2012</i>	12 tyg.	Liczba opuchniętych stawów [oceniane 66 stawów]	-6,2 (4,24)	31	b/d
	24 tyg.		-6,3 (5,83)	30	b/d
	12 tyg.	Liczba bolesnych stawów [oceniane 75 stawów]	-2,7 (5,09)	31	b/d
	24 tyg.		-3 (5,54)	30	b/d
	12 tyg.	Ból w ruchu [oceniane 75 stawów]	-4,7 (4,63)	31	b/d
	24 tyg.		-3,9 (7,32)	30	b/d
	12 tyg.	Ogólna ocena bólu przez rodziców [VAS, 0-100 mm]	-27,2 (25,36)	31	b/d
	24 tyg.		-29,5 (28,28)	30	b/d

*oprócz 6 kluczowych

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Magli 2013* oceniano częstość występowania braku objawów zapalenia stawów, stabilnego zapalenia stawów oraz pogorszenia zapalenia stawów. W czasie średnio 18,2 miesiąca u 66,7% chorych objawy zapalenia stawów ustąpiły. U 11% były stabilne, a u 22% nastąpiło pogorszenie. W badaniu nie podano jednak informacji w jaki sposób definiowano te punkty końcowe.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Częstość występowania braku objawów zapalenia stawów, stabilnego zapalenia stawów oraz pogorszenia zapalenia stawów[^] na podstawie badania *Magli 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N*
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Magli 2013</i>	Średnia 18,2 m-ca	Brak objawów zapalenia stawów	6 (66,7)	9
		Stabilne zapalenie stawów	1 (11,1)	9
		Pogorszenie zapalenia stawów	2 (22,2)	9

[^]w badaniu nie podano informacji o sposobie definiowania tych punktów końcowych;

* w badaniu wynik przedstawiono dla 9 chorych z aktywnym zapaleniem stawów na początku badania;

Źródło: opracowanie własne

8.11.2.3. Zmiana w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka

Na podstawie danych z badania *Magli 2013* oceniano również zmianę w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka. W czasie średnio 18,2 miesiąca objawy ustąpiły u 76,3% chorych, były stabilne u 15,8% chorych, a pogorszenie nastąpiło u 7,9% chorych. U 6 chorych (28,6%) w czasie 5,1 miesiąca nastąpił nawrót zapalenia błony naczyniowej oka. W czasie 6 tygodni u 71,4% chorych wystąpiła poprawa w zakresie zapalenia przedniej komory oka.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Częstość występowania ustąpienia, stabilizacji oraz pogorszenia, nawrotów i poprawy zapalenia przedniej komory oka na podstawie badania *Magli 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Magli 2013</i>	Średnia 18,2 m-ca	Ustąpienie objawów zapalenia przedniej komory oka	29 (76,3)	38*
		Stabilne zapalenie przedniej komory oka (bez nawrotu)	6 (15,8)	38*
		Pogorszenie zapalenia przedniej komory oka	3 (7,9)	38*
	5,1 m-cy	Nawrót zapalenia błony naczyniowej oka [^]	6 (28,6)**	21
	6 tyg. (zakres 2-12)	Poprawa w zakresie zapalenia przedniej komory oka	15 (71,4)	21

^{*}liczba oczu;

**w tym 2 chorych z aktywnym zapaleniem stawów; czas od diagnozy zapalenia błony naczyniowej oka był istotnie statystycznie dłuższy u chorych, u których wystąpił nawrót w porównaniu z chorymi, u których nawrót nie wystąpił;

^w odniesieniu do częstości występowania nawrotów różnice pomiędzy chorymi stosującymi ADA w monoterapii i w terapii skojarzonej z MTX nie były znamienne;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Magli 2013* oceniano również zmianę liczby zaostrzeń i nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka. Wykazano, że w czasie okresu obserwacji liczba zaostrzeń i nawrotów zmniejszyła się znamienne statystycznie względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Zmiana liczby zaostrzeń i nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie badania *Magli 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX			IS
			Wartość początkowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	N	
<i>Magli 2013</i>	Średnia 18,2 m-ca	Liczba zaostrzeń zapalenia przedniej części błony naczyniowej oka [średnia/ rok]	1,6 (0,4)*	0,7 (0,3)	21	p<0,001
		Liczba nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka [średnia/m-c]	0,18 (0,2)	0,02 (0,1)	21	p<0,001

*dane z 12 m-cy przed włączeniem do badania;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Magli 2013* oceniano również zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku. Dla wszystkich wskazanych punktów pomiaru odnotowano wystąpienie poprawy najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.

Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na podstawie badania *Magli 2013*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX			IS
			Wartość początkowa	Wartość końcowa	N	
<i>Magli 2013</i>	39 tyg.	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku	20/50	20/40	21	b/d
	104 tyg.		20/50	20/32	21	b/d
	156 tyg.		20/50	20/32	21	b/d

Źródło: opracowanie własne

8.12. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań jednoramiennych i rejestrów

8.12.1. ADA+/-MTX na podstawie badań jednoramiennych

Analiza skuteczności praktycznej ADA została wykonana podstawie wyników 4 badań jednoramiennych (badania *Tynjala 2008*; *Biester 2007*; *Kotaniemi 2012*; *Trachana 2011*) oraz rejestru *Zannin 2013* (wraz z erratą).

Analiza skuteczności praktycznej ADA na podstawie badań jednoramiennych została wykonana względem następujących punktów końcowych:

Odpowiedź na leczenie

- odpowiedź ACR 30 w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku (badanie *Trachana 2011*), w czasie 3, 6, 12, 18 i 24 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
- odpowiedź ACR 50 w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku (badanie *Trachana 2011*);
- odpowiedź ACR 70 w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku (badanie *Trachana 2011*);
- odpowiedź co najmniej ACR 30 w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku (badanie *Trachana 2011*);
- odpowiedź co najmniej ACR 50 na koniec pierwszego roku

- korzyść ze stosowania ADA na koniec badania - mediana 5,7 lat (badanie *Trachana 2011*)
- odpowiedzi na leczenie (brak definicji) w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej 5,7 lat (badanie *Trachana 2011*);
- nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
- pełna odpowiedź na terapię, poprawa zapalenia stawów oraz brak zmian w zapaleniu stawów oraz szybki początek występowania odpowiedzi na leczenie w czasie średnio 15,7 miesiąca (badanie *Biester 2007*);
- występowanie braku aktywności choroby ocenianej za pomocą metody „śledzenia” komórek w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
- całkowita remisja choroby po 3 i 4 latach (badanie *Trachana 2011*);
- brak odpowiedzi na leczenie (odpowiedź ACR <30) w pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku oraz w czasie 5 lat (badanie *Trachana 2011*);
- zmiana wyniku dla zmiennych, na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie:
 - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza w czasie w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
 - ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
 - ocena funkcjonowania na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire* w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
 - liczba aktywnych stawów w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
 - liczba stawów z ograniczeniem ruchu z występowaniem bólu i/lub tkliwości w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*);

- liczba opuchniętych stawów w czasie 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*);
- stężenie białka C-reaktywnego 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
- odczyn Biernackiego (OB) 12, 24, 36, 48 i 60 m-cy (badanie *Trachana 2011*), w czasie średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*);
- aktywne zapaleniem stawów (z objawami zapalenia i opuchnięciem/ stawami objętymi aktywnym zapaleniem) w czasie 24 miesięcy (badanie *Kotaniemi 2011*).

Zmiana w zakresie wyników badań radiologicznych

- zmiana wyniku w skali Larsen w czasie 5 lat (badanie *Trachana 2011*).

Zmiana w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka

- poprawy, pogorszenia lub braku zmiany w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka w czasie średnio 15,7 miesiąca (badanie *Biester 2007*), średnio 18,7 miesięcy (badanie *Tynjala 2008*), 24 miesięcy (badanie *Kotaniemi 2011*), 5,7 lat (mediana, badanie *Trachana 2011*);
- zmiana liczby zaostreń zapalenia błony naczyniowej oka w czasie średnio 18,7 miesiąca (badanie *Tynjala 2008*).

Sposób oceny i definiowania punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Tabela 48.

Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniach *Trachana 2011*, *Tynjala 2008*, *Kotaniemi 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Trachana 2011</i>	Odpowiedź ACR 30	Brak szczegółowej definicji wskazano jedynie, że uwzględniano <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> , wyniki badań laboratoryjnych oraz aktywność zapalenia w obrębie stawów
<i>Tynjala 2008</i>		b/d

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Trachana 2011</i>	Odpowiedź ACR 50	Brak szczegółowej definicji wskazano jedynie, że uwzględniano <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> , wyniki badań laboratoryjnych oraz aktywność zapalenia w obrębie stawów
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Odpowiedź ACR 70	Brak szczegółowej definicji wskazano jedynie, że uwzględniano <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> , wyniki badań laboratoryjnych oraz aktywność zapalenia w obrębie stawów
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	Oceniana w skali VAS, 0-10 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców	Oceniana w skali VAS, 0-10 mm. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>	Ocena w skali 0 -3 punktów. Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Liczba aktywnych stawów	Oceniane 73 stawy, mniejsza liczba stawów z aktywną chorobą wskazuje na poprawę
<i>Tynjala 2008</i>		b/d
<i>Trachana 2011</i>	Liczba stawów z ograniczeniem ruchu z występowaniem bólu i/lub tkliwości	Oceniane 71 stawów, mniejsza liczba stawów z ograniczeniem ruchu z występowaniem bólu i/lub tkliwości wskazuje na poprawę
<i>Trachana 2011</i>	Liczba opuchniętych stawów	Oceniane 66 stawów, mniejsza liczba opuchniętych stawów wskazuje na poprawę
<i>Trachana 2011</i>	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę.
<i>Tynjala 2008</i>		
<i>Trachana 2011</i>	OB [mm/godz.]	Obniżenie wyniku wskazuje na poprawę.
<i>Tynjala 2008</i>		
<i>Tynjala 2008</i>	Aktywność zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	<p>Ocena była wykonywana w oparciu o kryteria SUN, gdzie stopień zapalenia określany jest od 0 do 4 punktów gdzie 0 = poniżej 1 komórki w polu, 0,5+=1-5 komórek w polu, 1+=6-15 komórek w polu, 2+=16-25 komórek w polu, 3+=26-50 komórek w polu, 4=powyżej 50 komórek w polu.</p> <p>Poprawa w aktywności choroby była definiowana jako obniżenie wyniku o 2 stopnie lub obniżenie do wyniku 0 (brak aktywnego zapalenia).</p> <p>Pogorszenie było definiowane jako wzrost wyniku o 2 stopnie lub uzyskanie maksymalnego wyniku (4+).</p> <p>Jeśli w jednym oku nastąpiła poprawa a w drugim pogorszenie, wynik interpretowano jako pogorszenie.</p> <p>Zaostrzenie było definiowane jako epizod pogorszenia zapalenia w czasie trwania badania.</p>

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Kotaniemi 2011</i>		<p>Odpowiedź uznawano za dobrą liczbą komórek wynosiła poniżej 3/mm i nie było konieczności stosowania kortykosteroidów w postaci kropli;</p> <p>Odpowiedź uznawano za umiarkowaną jeżeli liczba komórek wynosiła od 3 do 9 i nie było konieczne stosowanie więcej niż 3 kropli kortykosteroidów dziennie;</p> <p>Terapię uznawano za nieskuteczną jeżeli liczba komórek wynosiła powyżej 10/mm i konieczne było stosowanie więcej niż 3 kropli kortykosteroidów (powyżej tej granicy wzrasta ryzyko zaćmy)</p>
<i>Tynjala 2008</i>	Aktywność zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in.	<p>Stopień zapalenia określany jest od 0 do 3 punktów gdzie: 0= poniżej 3 komórek w polu, 1=3-10 komórek w polu, 2=11-30 komórek w polu, 3=powyżej 30 komórek w polu.</p> <p>Poprawa w aktywności choroby była definiowana jako redukcja wyniku o jeden stopień, a pogorszenie jako wzrost wyniku o jeden stopień.</p>

Źródło: opracowanie własne

8.12.1.1. Odpowiedź na leczenie

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 oceniano na podstawie badań *Trachana 2011* oraz *Tynjala 2008*. W badaniu *Trachana 2011* wskazano jaki odsetek chorych uzyskał odpowiedź w poszczególnych latach trwania terapii. Stosunkowo niskie odsetki chorych jakie uzyskały odpowiedź po pierwszym roku trwania badania są związane z tym, iż jeśli chory miał odpowiedź na wyższym poziomie (tj. ACR 50 lub 70) był on analizowany tylko w grupie z wyższym poziomem odpowiedzi. W badaniu *Tynjala 2008* po 3 miesiącach trwania terapii odpowiedź ACR 30 wystąpiła u 64,3% chorych. W kolejnych punktach pomiaru odsetek chorych, u których występowała odpowiedź ACR 30 zwiększał się, jednak zmniejszała się jednocześnie liczba chorych, dla których analizowano dane.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań *Trachana 2011* i *Tynjala 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	W pierwszym roku	Odpowiedź ACR 30	3 (11,5)	26
	W drugim roku		2 (7,7)	26

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
	W trzecim roku		1 (3,8)	26
	W czwartym roku		2 (7,7)	26
	W piątym roku		0 (0,0)	26
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Tynjala 2008</i>	3 m-ce	Odpowiedź ACR 30	9 (64,3)	14
	6 m-cy		8 (57,1)	14
	12 m-cy		6 (60,0)	10
	18 m-cy		5 (83,3)	6
	24 m-ce		6 (100,0)	6

Źródło: opracowanie własne

Podobnie jak w przypadku odpowiedzi ACR 30 dane z badania *Trachana 2011* dla odpowiedzi ACR 50 przedstawiono jako odsetki chorych, u których wystąpiła odpowiedź w każdym z lat uczestnictwa w badaniu. Najwięcej chorych uzyskało odpowiedź ACR 50 w trzecim roku trwania badania.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	W pierwszym roku	Odpowiedź ACR 50	2 (7,7)	26
	W drugim roku		3 (11,5)	26
	W trzecim roku		6 (23,7)	26
	W czwartym roku		3 (11,5)	26
	W piątym roku		2 (7,7)	26

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* analizowano również częstość występowania odpowiedzi ACR 70. W pierwszym roku odpowiedź taką uzyskało prawie 70% chorych. W kolejnych latach odsetki chorych, które uzyskiwały taką odpowiedź na leczenie były niższe. W badaniu tym oceniano również częstość występowania odpowiedzi ACR 70, u chorych, u których ADA zastosowano w czasie pierwszych 2 lat od

zdiagnozowania MIZS. Dane były analizowane jedynie dla 3 chorych jednak należy odnotować, że u wszystkich chorych z tej podgrupy w trzecim roku trwania badania utrzymywała się odpowiedź ACR 70.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	W pierwszym roku	Odpowiedź ACR 70	18 (69,2)	26
	W drugim roku		10 (38,5)	26
	W trzecim roku		6 (23,7)	26
	W czwartym roku		4 (15,4)	26
	W piątym roku		1 (3,8)	26
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, podgrupa chorych którzy otrzymali ADA w czasie pierwszych 2 lat trwania MIZS (zakres 17-22 m-cy)				
<i>Trachana 2011</i>	W trzecim roku	Odpowiedź ACR 70	3 (100,0)	3

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* analizowano również częstość występowania odpowiedzi co najmniej ACR 30. W pierwszym roku trwania badania wynosiła ona prawie 90%. W kolejnych latach odsetek chorych z taką odpowiedzią zmniejszał się stopniowo do 11,5% w piątym roku. Uwzględniając dane dla całego okresu obserwacji tj. od pierwszego do 5 roku, odpowiedź na leczenie wystąpiła u około 73% chorych. W badaniu tym oceniano również częstość występowania odpowiedzi co najmniej ACR 50 w podgrupie chorych z systemowym MIZS. Na koniec pierwszego roku odpowiedź taka wystąpiła u wszystkich chorych, a na koniec badania (po średnio 5,7 roku) u 75% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania odpowiedzi co najmniej ACR 30 lub co najmniej 50 na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	W pierwszym roku	Odpowiedź co najmniej ACR 30	23 (88,5)	26
	W drugim roku		15 (57,7)	26
	W trzecim roku		13 (50,0)	26
	W czwartym roku		9 (34,6)	26
	W piątym roku		3 (11,5)	26
	W czasie 60 m-cy (w latach 1 do 5)		19 (73,1)	26
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, podgrupa z systemowym MIZS				
<i>Trachana 2011</i>	Na koniec pierwszego roku	Odpowiedź co najmniej ACR 50	4 (100,0)	4
	Na koniec badania (mediana 5,7 lat)	Korzyść ze stosowania ADA	3 (75,0)*	4

*u jednego chorego nastąpiło zaostrzenie choroby, po czwartym roku terapii, jednak objawy ogólnoustrojowe były łagodniejsze w porównaniu z ich wyjściowym nasileniem
Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* oceniano również częstość występowania odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF. U 44,4% chorych wystąpiła odpowiedź na leczenie. Nie podano jednak informacji w jaki sposób była ona definiowana.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (brak definicji) na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, podgrupa stosująca wcześniej inhibitory TNF				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 roku	Odpowiedź na leczenie	4 (44,4)	9

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Tynjala 2008* oceniano również częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie, u chorych z aktywnym zapaleniem stawów

i podwyższonym OB oraz CRP wyjściowo. Tak definiowana odpowiedź na leczenie wystąpiła u 42,9% chorych w czasie średnio 18,7 miesięcy.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako: nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie na podstawie badania Tynjala 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie	6 (42,9)	14*

* chorzy z aktywnym zapaleniem stawów i podwyższonym OB oraz CRP wyjściowo
Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Biester 2007* analizowano częstość występowania pełnej odpowiedzi na terapię, poprawy zapalenia stawów oraz braku zmian w zapaleniu stawów oraz szybkiego początku występowania odpowiedzi na leczenie. Nie przedstawiono jednak dokładnej definicji dla tych punktów końcowych.

Pełna odpowiedź, bez jakichkolwiek oznak zapalenia stawów wystąpiła u 62,5% chorych, poprawa zapalenia stawów z pozostającymi objawami choroby jak również brak zmian w zapaleniu stawów (brak odpowiedzi) u 18,8% chorych. Szybki początek odpowiedzi na leczenie (tj. po 2 do 4 tygodniach) nastąpił u 50% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania pełnej odpowiedzi na terapię, poprawy zapalenia stawów oraz braku zmian w zapaleniu stawów oraz szybkiego początku występowania odpowiedzi na leczenie* na podstawie badania Biester 2007

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Pełna odpowiedź, bez jakichkolwiek oznak zapalenia stawów (skuteczność ADA)	10 (62,5)	16
		Poprawa zapalenia stawów z pozostającymi objawami choroby (średnia skuteczność ADA)	3 (18,8)	16

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
		Brak zmian w zapaleniu stawów (brak odpowiedzi)	3 (18,8)	16
		Szybki początek odpowiedzi na leczenie (po 2 do 4 tygodniach)	8 (50,0)	16

*w badaniu nie podano szczegółowej definicji dla tak opisanych punktów końcowych;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Tynjala 2008* częstość występowania braku aktywności choroby oceniano za pomocą metody „śledzenia” komórek. W zależności od przyjętego punktu odcięcia chorobę uznano za nieaktywną u 55% chorych (gdy punkt odcięcia stanowiła aktywność komórek zapalnych na poziomie $0,5+ / 0,5+^{23}$) i jedynie u 5% chorych jeśli za punkt odcięcia przyjmowany był całkowity brak aktywności komórek zapalnych.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania braku aktywności choroby ocenianej za pomocą metody „śledzenia” komórek na podstawie badania *Tynjala 2008*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Choroba nieaktywna - aktywność komórek zapalnych na poziomie $0,5+ / 0,5+$ stanowiła punkt odcięcia* i nieaktywne zapalenie stawów	11 (55,0)	20
		Choroba nieaktywna - brak aktywności komórek zapalnych (stopień 0/0) i nieaktywne zapalenie stawów**	2 (5,0)	20

*wyjściowo taka definicja nieaktywności choroby spełniana była przez 5 chorych

**wyjściowo taka definicja nieaktywności choroby spełniana była przez 1 chorego

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* analizowano również częstość występowania całkowitej remisji choroby. W grupie chorych, która odpowiedziała na leczenie u 2 chorych (10,5%) nastąpiła całkowita remisja choroby (i zakończenie stosowania ADA) po odpowiednio 3 i 4 latach terapii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

²³ Stopień 0,5+ oznacza obecność 1 do 5 komórek zapalnych w polu

Tabela 57.

Częstość występowania całkowitej remisji choroby na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, podgrupa chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie				
<i>Trachana 2011</i>	Po 3 i 4 latach*	Całkowita remisja choroby (i zakończenie stosowania ADA)**	2 (10,5)	19

*odpowiednio dla 2 chorych;

**u obu chorych po 9 do 12 miesięcy nastąpiło zaostrzenie choroby jednak jej objawy były łagodniejsze

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* analizowano również jak często występował u chorych brak odpowiedzi na leczenie definiowany jako odpowiedź ACR poniżej 30. W czasie 60 miesięcy brak odpowiedzi na leczenie odnotowano łącznie u 26,9% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Częstość występowania braku odpowiedzi na leczenie (odpowiedź ACR <30) na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	W pierwszym roku	Brak odpowiedzi (ACR <30)	3 (11,5)	26
	W drugim roku		3 (11,5)	26
	W trzecim roku		0 (0,0)	26
	W czwartym roku		0 (0,0)	26
	W piątym roku		1 (3,84)	26
	W czasie 60 m-cy (5 lat)		7 (26,9)*	26

*wszystkie przypadki braku odpowiedzi na leczenie wystąpiły u chorych w wielostawową postacią MIZS

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badań *Trachana 2011* oraz *Tynjala 2008* oceniano zmianę wyniku dla zmiennych, na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie.

W badaniu *Trachana 2011* nie podano informacji o istotności statystycznej odnotowanej różnicy względem wartości wyjściowych, jednak należy odnotować, że

dla wszystkich analizowanych parametrów nastąpiła poprawa wyniku i utrzymywała się ona w długim okresie czasu.

W badaniu *Tynjala 2008* wykazano natomiast, że dla ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza, ogólnej oceny aktywności choroby przez rodziców/chorego, oceny funkcjonowania na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*, zmiany stężenia białka C-reaktywnego i zmiany OB nie wykazano znamienych statystycznie różnic względem wartości początkowych. W odniesieniu do liczby aktywnych stawów różnica względem wartości początkowych była istotna statystycznie (p-wartość 0,002).

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Zmiana wyniku dla zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badań *Trachana 2011* i *Tynjala 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (zmiana %)	N	
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka					
Trachana 2011	12 m-cy	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [VAS, 0-10 mm]	-2,51 (-66,97%)	26	b/d
	24 m-ce		-1,78 (-47,41%)	18	b/d
	36 m-cy		-3,05 (-81,33%)	13	b/d
	48 m-cy		-2,42 (-64,44%)	9	b/d
	60 m-cy		-2,75 (-73,33%)	4	b/d
	12 m-cy	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców [VAS, 0-10 mm]	-2,62 (-69,32%)	26	b/d
	24 m-ce		-2,19 (-58,04%)	18	b/d
	36 m-cy		-3,50 (-92,77%)	13	b/d
	48 m-cy		-3 (-79,39%)	9	b/d
	60 m-cy		-2,77 (-73,50%)	4	b/d
	12 m-cy	Ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> [0 -3 punkty]	-0,39 (-79,18%)	26	b/d
	24 m-ce		-0,21 (-42,45%)	18	b/d
	36 m-cy		-0,47 (-94,91%)	13	b/d
	48 m-cy		-0,21 (-42,53%)	9	b/d
	60 m-cy		-0,42 (-83,46%)	4	b/d
	12 m-cy	Liczba aktywnych stawów [oceniane 73 stawy]	-4,73 (-58,29%)	26	b/d
	24 m-ce		-3,41 (42,01%)	18	b/d

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej Średnia (zmiana %)	N	
	36 m-cy		-7 (-85,44%)	13	b/d
	48 m-cy		-6 (-78,44%)	9	b/d
	60 m-cy		-7 (-84%)	4	b/d
	12 m-cy	Liczba stawów z ograniczeniem ruchu z występowaniem bólu i/lub tkliwości [oceniane 71 stawów]	-5,12 (-64,88%)	26	b/d
	24 m-ce		-3,47 (-44,05%)	18	b/d
	36 m-cy		-6,88 (-87,32%)	13	b/d
	48 m-cy		-6,13 (-77,80%)	9	b/d
	60 m-cy		-6,38 (-80,98%)	4	b/d
	12 m-cy	Liczba opuchniętych stawów [oceniane 66 stawów]	-4,35 (-77,40%)	26	b/d
	24 m-ce		-2,62 (-44,58%)	18	b/d
	36 m-cy		-5,07 (-90,29%)	13	b/d
	48 m-cy		-6,62 (-64,38%)	9	b/d
	60 m-cy		-4,12 (-73,29%)	4	b/d
	12 m-cy	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	-21,38 (-83,82%)	26	b/d
	24 m-ce		-21,45 (-84,12%)	18	b/d
	36 m-cy		-24,54 (-96,24%)	13	b/d
	48 m-cy		-22,50 (-88,24%)	9	b/d
	60 m-cy		-23,70 (-92,94%)	4	b/d
	12 m-cy	OB [mm/godz.]	-30,50 (-69,32%)	26	b/d
	24 m-ce		-26 (-59,09%)	18	b/d
36 m-cy	-30,5 (-65,51%)		13	b/d	
48 m-cy	-24 (-54,55%)		9	b/d	
60 m-cy	-27 (-61,36%)		4	b/d	
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka					
Tynjala 2008	Średnia 18,7 m-cy	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	b/d	14	NIE
		Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców/chorego	b/d	14	NIE
		Ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>	b/d	14	NIE
		Liczba aktywnych stawów	-3 (b/d)	14	TAK, p=0,002
		Stężenie białka C-reaktywnego [mg/l]	-2 (b/d)	14	NIE, p=0,586
		OB [mm/godz.]	-12 (b/d)	14	NIE, p=0,131

*średnia zmiana obliczana przez autorów analizy, dla zmiany % dane z badania
 Źródło: opracowanie własne

W oparciu o dane z badania *Kotaniemi 2011* oceniano występowania aktywnego zapalenia stawów (z objawami zapalenia i opuchnięciem/stawami objętymi aktywnym zapaleniem). W subpopulacji bez zapalenia błony naczyniowej oka wyjściowo 92,6% chorych miała aktywne zapalenie stawów, w czasie 24 miesięcy odsetek ten zmniejszył się do 59,3%. W subpopulacji z zapaleniem błony naczyniowej oka, wyjściowo aktywne zapalenie stawów występowało u 69,4% chorych. Odsetek ten zmniejszył się do 26,5% po 24 miesiącach terapii.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Częstość występowania aktywnego zapalenia stawów na podstawie badania *Kotaniemi 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych bez zapalenia błony naczyniowej oka				
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Aktywne zapaleniem stawów (z objawami zapalenia i opuchnięciem/ stawami objętymi aktywnym zapaleniem)	16 (59,3)*	27
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Aktywne zapaleniem stawów (z objawami zapalenia i opuchnięciem/stawami objętymi aktywnym zapaleniem)	13 (26,5)**	49

* wyjściowo 25 (92,6%) chorych

**wyjściowo 34 (69,4%) chorych

Źródło: opracowanie własne

8.12.1.1. Zmiana w zakresie wyników badań radiologicznych

W badaniu *Trachana 2011* wskazano, że wyjściowo u 4 chorych odnotowano nieprawidłowości w wynikach badania radiologicznego: wyniki w skali Larsen powyżej 1 dla rąk lub zmiany chorobowe oprócz opuchnięcia we wszystkich zajętych stawach (w badaniu nie przedstawiono szczegółowego opisu skali). U wszystkich tych chorych choroba trwała ponad 5 lat. Wyjściowy wynik w skali Larsen wynosił u nich: 3 (u jednego chorego), 4 (u jednego chorego) i 5 (u 2 chorych). U 2 chorych z wynikiem 3 i 5, występowały również nadżerki odpowiednio w kostkach i biodrach. Ocena radiologiczna wykazała, że u 2 chorych nastąpiła poprawa w zakresie wyniku w skali Larsen z 4 i 3 do 2 po czwartym i piątym roku ekspozycji na ADA. U 2

chorych nie odnotowano poprawy, jednak nie nastąpiło też pogorszenie. W odniesieniu do zmiany w nadżerkach, regresję w czwartym roku terapii odnotowano u 1 chorego z nadżerkami w obrębie kostek.

Tabela 61.
Zmiana wyniku w skali Larsen na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX				IS
			Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	N	
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, podgrupa chorych z nieprawidłowościami w wynikach badania radiologicznego							
<i>Trachana 2011</i>	5 lat	Wynik w skali Larsen	3	2	-1	1*	b/d
	4 lata		4	2	-1	1	b/d
	b/d (około 5 lat)		5	5	0	2	b/d

*u chorego wystąpiła również regresja nadżerek w obrębie kostek w czwartym roku trwania badania;
Źródło: opracowanie własne

8.12.1.2. Zmiana w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka

Zmianę w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka oceniano na podstawie danych z badań *Tynjala 2008*, *Kotaniemi 2011*, *Trachana 2011* oraz *Biester 2007*.

Na podstawie danych z badań *Tynjala 2008* oraz *Kotaniemi 2011* wykazano, że poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej na podstawie kryteriów SUN nastąpiła u odpowiednio 35% i 27,8% chorych. Dodatkowo w badaniu *Kotaniemi 2011* umiarkowaną odpowiedź odnotowano u 29,6% chorych. Pogorszenie aktywności zapalenia nastąpiło u odpowiednio 5% i 13% chorych w badaniach *Tynjala 2008* i *Kotaniemi 2011*. Brak znaczącej zmiany w aktywności zapalenia odnotowano natomiast u 60% chorych uczestniczących w badaniu *Tynjala 2008* oraz 29,6% chorych uczestniczących w badaniu *Kotaniemi 2011*. W badaniu *Tynjala 2008* poprawę, pogorszenie oraz brak zmiany aktywności zapalenia oceniano również dla liczby oczu włączonych do badania. W przypadku takiej analizy danych poprawa wystąpiła u 20% oczu, pogorszenie u 2,5% oczu a brak zmian u 80% chorych. W badaniu tym zmianę aktywności zapalenia oceniano również przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in. Analiza wykazała, że

poprawa aktywności zapalenia nastąpiła u 55% chorych, pogorszenie u 30% chorych a brak zmian u 15% chorych.

W badaniu *Trachana 2011* wskazano, że przed włączeniem do badania zapalenie błony naczyniowej oka występowało u 6 chorych. U 3 chorych w czasie trwania badania nie wystąpiło zaostrzenie zapalenia, a u 3 odnotowano zaostrzenie. W czasie trwania badania nie odnotowano wystąpienia nowych przypadków zapalenia błony naczyniowej oka ani innych zaburzeń w obrębie oka.

Na podstawie danych z badania *Biester 2007* wykazano, że pełna odpowiedź tj. brak nawrotów lub o ponad 2 nawroty mniej niż przed leczeniem wystąpiła u 88,9% chorych. Jeden nawrót mniej niż przed leczeniem wystąpił u 5,6% chorych. U takiego samego odsetka chorych nie nastąpiła zmiana w licznie nawrotów. Warty odnotowania jest również fakt, iż szybki początek odpowiedzi na leczenie po średnio 6 tygodniach nastąpił u 61,1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 62.

Częstość występowania poprawy, pogorszenia lub braku zmiany w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka na podstawie badań *Tynjala 2008, Kotaniemi 2011, Trachana 2011, Biester 2007*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	7 (35,0)	20
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	15 (27,8)	54 [^]
		Umiarkowana odpowiedź w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	16 (29,6)	54 [^]
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	1 (5,0)	20
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	7 (13,0)	54 [^]
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Brak znaczącej zmiany w aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	12 (60,0)	20
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Brak znaczącej zmiany w aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN	16 (29,6)	54 [^]

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena dla liczby oczu włączonych do badania	8 (20,0) ^{^^}	40
		Pogorszenie aktywności zapalenia oka - ocena dla liczby oczu włączonych do badania	1 (2,5) ^{^^}	40
		Brak zmian w aktywności zapalenia oka - ocena dla liczby oczu włączonych do badania	32 (80,0) ^{^^}	40
		Poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in.	11 (55,0)	20
		Pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in.	6 (30,0)	20
		Brak zmian aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in.	3 (15,0)	20
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Brak zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka	3 (50,0) [*]	6
		Zaostrzenie zapalenia błony naczyniowej oka	3 (50,0) ^{**}	6
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Pełna odpowiedź, brak nawrotów lub o ponad 2 nawroty mniej niż przed leczeniem (skuteczność ADA)	16 (88,9)	18
		Jeden nawrót mniej niż przed leczeniem (średnia skuteczność ADA)	1 (5,6)	18
		Brak zmian w liczbie nawrotów (brak odpowiedzi)	1 (5,6)	18
		Szybki początek odpowiedzi na leczenie (po 2 do 16 tygodni, średnia 6 tygodni)	11 (61,1)	18

[^]u 5 chorych terapia przy zastosowaniu ADA była wstrzymana;

^{^^}nie można wskazać dlaczego dane sumują się do 41 a nie do 40;

^{*}2 spośród 3 chorych, stosowało wcześniej ETN i infliksymab

^{**}u 2 chorych skutecznie kontrolowane, za pomocą leczenia miejscowego, u 1 chorego konieczne było wykonanie operacji, ze względu na rozwój jaskry i zaćmy; u 2 chorych wcześniej nie stosowano inhibitorów TNF, natomiast u jednego stosowano wcześniej infliksymab

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badania *Tynjala 2008* oceniano również zmianę liczby zaostrzeń błony naczyniowej oka. Średnia liczba zaostrzeń zapalenia nie różniła się znamienne statystycznie względem wartości początkowych. Transformacja punktu końcowego na dychotomiczny, gdzie punkt odcięcia stanowiło wystąpienie jednego zaostrzenie wykazała natomiast, że odsetek chorych z zaostrzeniem zmniejszył się znamienne statystycznie (p-wartość równa 0,039). Wynik ten był również istotny statystycznie w podgrupie chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (p-wartość równa 0,016).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63.
Zmiana liczby zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie badania Tynjala 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Średnia zmiana względem wartości początkowej	N	
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka					
Tynjala 2008	Średnia 18,7 m-cy	Średnia liczba zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka w przedniej części komory /rok	-0,5	20	p=0,186
		Średnia liczba zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka w przedniej części komory /rok - podgrupa chorych z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciwjądrowych	b/d	15	p=0,076
		Średnia liczba zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka w przedniej części komory /rok - podgrupa chorych z negatywnym wynikiem testu na obecność ludzkiego antygenu leukocytarnego HLA-B27	b/d	13	p=0,084
		Liczba zaostrzeń/rok: po dokonaniu transformacji na dychotomiczny punkt końcowy , gdzie punkt odcięcia stanowiło 1 zaostrzenie na rok	b/d	20	p=0,039
		Liczba zaostrzeń/rok: po dokonaniu transformacji na dychotomiczny punkt końcowy , gdzie punkt odcięcia stanowiło 1 zaostrzenie na rok - podgrupa chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych	b/d	15	p=0,016
		Liczba zaostrzeń/rok: po dokonaniu transformacji na dychotomiczny punkt końcowy , gdzie punkt odcięcia stanowiło 1 zaostrzenie na rok - podgrupa chorych z negatywnym wynikiem testu na obecność ludzkiego antygenu leukocytarnego HLA-B27	b/d	13	p=0,219

Źródło: opracowanie własne

8.12.2. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie rejestrów

Ocenę skuteczności praktycznej dokonano również w oparciu o wyniki rejestr *Zannin 2013*. Analizowano w nim punkty końcowe dotyczące zmiany w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka w czasie średnio 18 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono sposób definiowania analizowanych punktów końcowych.

Tabela 64.
Sposób oceny i definicje punktów końcowych w rejestrze *Zannin 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Definicja/ocena
<i>Zannin 2013</i>	Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka	Obecność przewlekłego nie ulegającego remisji zapalenia błony naczyniowej oka lub nawrót zapalenia nie częściej niż co 3 miesiące lub występowanie co najmniej 3 nawrotów na rok
	Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka	Diagnozowane gdy pomiędzy powtarzającymi się zaostrzeniami występują okresy braku aktywności choroby dłuższe niż 3 miesiące lub gdy liczba nawrotów jest mniejsza niż 3 na rok
	Remisja zapalenia błony naczyniowej oka	Brak aktywnego zapalenia przez więcej niż 6 miesięcy leczenia systemowego przy braku lub minimalnym leczeniu miejscowym (kortykosteroidy i/lub krople rozszerzające źrenicę/porażające akomodację stosowane nie częściej niż raz dziennie)

Źródło: opracowanie własne

Szczegółowy opis wyników przedstawiono w poniższym podrozdziale.

8.12.2.1. Zmiana w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka

Na podstawie danych z rejestru *Zannin 2013* analizowano zmianę w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka. Dla całej populacji występowanie przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka odnotowano u 7% chorych, nawracającego zapalenia u 25,6% chorych, natomiast remisję zapalenia wykazano u 67,4% chorych.

W podgrupie chorych z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka wyjściowo remisja nastąpiła u 65,4% chorych, a u chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka wyjściowo, remisję uzyskano u 70,6% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Zmiany przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie rejestru *Zannin 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka				
Cała populacja				
<i>Zannin 2013</i>	Średnia	Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka	3 (7,0)	43

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
	18 m-cy (min. 12 m-cy)	Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka	11 (25,6)	43
		Remisja zapalenia błony naczyniowej oka	29 (67,4)	43
Podgrupa z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka wyjściowo				
Zannin 2013	Średnia 18 m-cy (min. 12 m-cy)	Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka	3 (11,5)	26
		Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka	6 (23,1)	26
		Remisja zapalenia błony naczyniowej oka	17 (65,4)	26
Podgrupa z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka wyjściowo				
Zannin 2013	Średnia 18 m-cy (min. 12 m-cy)	Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka	0 (0,0)	17
		Nawracające zapalenie błony naczyniowej oka	5 (29,4)	17
		Remisja zapalenia błony naczyniowej oka	12 (70,6)	17

Źródło: opracowanie własne

8.13. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego ADA względem ETN

Według Cochrane Handbook [27] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

8.13.1. ADA vs ETN – porównanie pośrednie dla badań Lovell 2008 i Lovell 2000

8.13.1.1. Zgony

W obu badaniach wskazano, że nie odnotowano wystąpienia zgonów. W związku z czym niezależnie od przyjętego okresu obserwacji różnice pomiędzy ADA i ETN nie były znamienne statystycznie.

Tabela 66.

Częstość występowania zgonów, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, na podstawie badań *Lovell 2008* i *Lovell 2000*

<i>Lovell 2008</i>				<i>Lovell 2000</i>						
ADA		PLC		ETN		PLC				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	0 (0,0)	25	0 (0,0)	26			
Wyniki dla porównań bezpośrednich							Wynik porównania pośredniego			IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI		
Niemożliwe do obliczenia			Niemożliwe do obliczenia			Niemożliwe do obliczenia			n/a	
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	IS	
0,00	-0,06	0,06	0,00	-0,07	0,07	0,00	-0,09	0,09	NIE	

Źródło: opracowanie własne

8.13.2. ADA+MTX vs ETN+MTX – porównanie pośrednie dla badań *Lovell 2008* i *Wallace 2012*

8.13.2.1. Zdarzenia niepożądane

Wyniki odnośnie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wartość parametru OR wyniosła 0,71 (95% CI: 0,03; 15,28) co oznacza, że szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie badanej stanowi 71% tej szansy w grupie kontrolnej. Wartość parametru RD wyniosła natomiast 0,00 (95% CI: -0,14; 0,14), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego jest takie samo w grupie badanej i kontrolnej. W badaniu *Wallace 2012* nie określono dokładnie dla jakich ram czasowych oceniono częstość występowania tych zdarzeń, przyjęto więc, że dotyczą one całego okresu obserwacji w badaniu, który był zbliżony do tego dla jakiego raportowano wyniki w badaniu *Lovell 2008*.

Tabela 67.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań Lovell 2008 i Wallace 2012

Lovell 2008				Wallace 2012 (NCT00443430)						
ADA+MTX		PLC+MTX		ETN+PRED+MTX		PLC+MTX				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N			
3 (7,9)	38	2 (5,4)	37	2 (4,8)	42	1 (2,3)	43			
Wyniki dla porównań bezpośrednich							Wynik porównania pośredniego			IS
OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	OR	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI		
1,50	0,24	9,54	2,10	0,18	24,07	0,71	0,03	15,28	NIE	
RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	RD	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	IS	
0,02	-0,09	0,14	0,02	-0,05	0,10	0,00	-0,14	0,14	NIE	

Źródło: opracowanie własne

8.14. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa eksperymentalnego ADA na podstawie badań jednoramiennych

Według Cochrane Handbook [27] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*

– system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.14.1. Bezpieczeństwo ADA+MTX

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa eksperymentalnego dla ADA stosowanego w skojarzeniu z MTX została wykonana na podstawie wyników badania *Imagawa 2012*.

Wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u wszystkich chorych. U żadnego chorego nie wystąpiły zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu. U 30% chorych wystąpiły natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym połowę z tych zdarzeń stanowiły ciężkie infekcje). Infekcje ogółem wystąpiły u 80% chorych a zdarzenia niepożądane związane z funkcjonowaniem wątroby u 10% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	20 (100,0)	20
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	20
		Ciężkie zdarzenie niepożądane [#]	6 (30,0)	20
		Infekcje ^{##}	16 (80,0)	20
		Ciężkie infekcje	3 (15,0)	20
		Zdarzenia związane z funkcjonowaniem wątroby	2 (10,0)	20

[#]u 6 chorych wystąpiło 9 zdarzeń niepożądanych: niepożądanych MIZS, gorączka (2 zdarzenia), ból stawów, zapalenie płuc, infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenie gardła, odwodnienie, ból gardła;

^{##}ostre zapalenie gardła, zapalenie płuc, zapalenie wątroby typu B

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Imagawa 2012* wykazano, że wśród infekcji, które wystąpiły w czasie trwania badania nie zidentyfikowano infekcji oportunistycznych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69.
Częstość występowania infekcji na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	20

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Imagawa 2012* oceniano również częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych. W czasie trwania badania u 30% chorych wystąpiła reakcja w miejscu iniekcji. Nie odnotowano natomiast wystąpienia nowotworów, reakcji alergicznych, chorób demielinizacyjnych, zastoinowej niewydolności serca, zespołu toczniopodobnego ani zaburzeń składu krwi.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Nowotwór	0 (0,0)	20
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	20
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	20
Zaburzenia serca				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zespół toczniopodobny	0 (0,0)	20
		Reakcja w miejscu iniekcji	6 (30,0)	20
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zaburzenia składu krwi	0 (0,0)	20

Źródło: opracowanie własne

8.14.1.1. Zgony

W badaniu *Imagawa 2012* nie odnotowano również występowania zgonów w czasie trwania badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Imagawa 2012*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zgony	0 (0,0)	20

Źródło: opracowanie własne

8.14.2. Bezpieczeństwo ADA+/-MTX

Bezpieczeństwo ADA stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej z MTX oceniano na podstawie danych z badań: *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*), *Imagawa 2012* i *Magli 2013*.

8.14.2.1. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie danych z badania *Kingsbury 2012* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych a dane przedstawiono jako liczbę zdarzeń oraz liczbę zdarzeń przypadającą na 100 pacjentolat. W czasie trwania badania odnotowano wystąpienie 133 zdarzeń niepożądanych, co przekłada się na wskaźnik 507,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęściej występowały infekcje (57 zdarzeń), przy czym należy odnotować, że wśród zdarzeń tych nie wystąpiły infekcje oportunistyczne ani gruźlica. Odnotowano również wystąpienie 14 zdarzeń niepożądanych o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na 100 pacjentolat na podstawie badania *Kingsbury 2012* – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Pacjentolata=26,2 Liczba zdarzeń (Liczba zdarzeń/100 pacjentolat)
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg.[^]	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	133 (507,6)
		Zdarzenia niepożądane o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza	14 (53,4)
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu*	4 (15,3)
		Ciężkie zdarzenia niepożądane*	5 (19,1)
		Infekcje**	57 (217,6)
		Ciężkie infekcje***	3 (11,5)
		Zdarzenia niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia	2 (7,6)

*niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z terapią

**wśród odnotowanych zdarzeń nie wystąpiły infekcje oportunistyczne ani gruźlica; na podstawie *Kingsbury 2012* (raport EMA 2013): wszystkie w wyjątku trzech ocenione jako nie związane lub prawdopodobnie nie związane z terapią; u 3 chorych wystąpiły infekcje przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z terapią (zapalenie pęcherza moczowego, infekcja ucha, zapalenie krtani, zapalenie płuc, wirusowe zapalenie gardła);

***po 1 przypadku: ospy wietrznej, zapalenia żołądka i jelit, próchnicy; nasilenie wszystkich były łagodne lub umiarkowane i rozważane jako niezwiązane z przyjmowaniem ADA w ocenie badającego;

[^]publikacja jest analizą śródkresową badania, podano jedynie informację, że informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych były zbierane przez 96 tyg., nie podano jednak informacji czy tyle wynosi okres obserwacji dla analizy śródkresowej

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* oceniano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych analizowaną jako liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane.

Na podstawie danych z badania *Imagawa 2012* można wnioskować, że w subpopulacji chorych w wieku od 4 do 17 lat, u wszystkich chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, przy czym nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu. Infekcje wystąpiły u 84% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24% chorych, z czego połowę stanowiły infekcje.

Na podstawie danych z badania *Kingsbury 2012* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacji chorych w wieku od 2 do 4 lat. Co najmniej 1

zdarzenie niepożądane wystąpiło u 84,4% chorych, a zdarzenia niepożądane o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza u 25% chorych. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu wystąpiły u 12,5% chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 15,6% chorych. Infekcje wystąpiły u 68,8% chorych (nie wystąpiły infekcje oportunistyczne ani gruźlica), przy czym ciężkie infekcje odnotowano jedynie u 9,4% chorych. Zdarzenia niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia wystąpiły u 6,3% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	25 (100,0)	25
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	25
		Ciężkie zdarzenia niepożądane [#]	6 (24,0)	25
		Infekcje ^{##}	21 (84,0)	25
		Ciężkie infekcje	3 (12,0)	25
		Zdarzenia związane z funkcjonowaniem wątroby	3 (12,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku od 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. [^]	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	27 (84,4)	32
		Zdarzenia niepożądane o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza	8 (25,0)	32
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu*	4 (12,5)	32
		Ciężkie zdarzenia niepożądane**	5 (15,6)	32
		Infekcje***	22 (68,8)	32
		Ciężkie infekcje^^	3 (9,4)	32
		Zdarzenia niepożądane związane z miejscem wstrzyknięcia^^^	2 (6,3)	32

[#]u 6 chorych wystąpiło 9 zdarzeń niepożądanych: niepożądanych MIZS, gorączka (2 zdarzenia), ból stawów, zapalenie płuc, infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B, zapalenie gardła, odwodnienie, ból gardła;

^{##}ostre zapalenie gardła, zapalenie płuc, zapalenie wątroby typu B

*nie związane ani prawdopodobnie nie związane z terapią; na podstawie *Kingsbury 2012* (raport EMA 2013): odnotowano wystąpienie zapalenia błony naczyniowej oka, spalania ucha środkowego, cukrzycy oraz zapalenia stawów;

**niezwiązane lub prawdopodobnie nie związane ze stosowaniem ADA; odnotowano wystąpienie ospy wietrznej, zapalenia żołądka i jelit, próchnicy, młodzieńczego zapalenia stawów i cukrzycy; na

podstawie *Kingsbury 2012* (raport *EMA 2013*): nasilenie tych zdarzeń niepożądanych było łagodne do umiarkowanego, jedynie nasilenie cukrzycy można było ocenić jako ciężkie, ponieważ wymagało hospitalizacji;

***wśród odnotowanych zdarzeń nie wystąpiły infekcje oportunistyczne ani gruźlica; na podstawie *Kingsbury 2012* (raport *EMA 2013*): wszystkie w wyjątkiem trzech ocenione jako nie związane lub prawdopodobnie nie związane z terapią; u 3 chorych wystąpiły infekcje przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z terapią (zapalenie pęcherza moczowego, infekcja ucha, zapalenie krtani, zapalenie płuc, wirusowe zapalenie gardła);

^publikacja jest analizą śródkresową badania, podano jedynie informację, że informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych były zbierane przez 96 tyg., nie podano jednak informacji czy tyle wynosi okres obserwacji dla analizy śródkresowej

^^po 1 przypadku: ospy wietrznej, zapalenia żołądka i jelit, próchnicy; nasilenie wszystkich było łagodne lub umiarkowane i rozważane jako niezwiązane z przyjmowaniem ADA w ocenie badającego;

^^^po jednym przypadku bólu w miejscu iniekcji oraz reakcji w miejscu iniekcji

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie danych z badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012* oceniano również częstość występowania infekcji. W obu badaniach wykazano, że nie wystąpiły infekcje oportunistyczne. Spośród innych infekcji najczęściej odnotowywano występowanie zapalenia nosogardzieli (18,8% chorych), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,6% chorych) oraz zapalenia żołądka i jelit oraz zapalenia oskrzeli (po 12,5% chorych). Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 10%.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74.

Częstość występowania infekcji na podstawie badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku od 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. ^	Zapalenie nosogardzieli*	6 (18,8)	32
		Zakażenie górnych dróg oddechowych*	5 (15,6)	32
		Zapalenie żołądka i jelit*	4 (12,5)	32
		Zapalenie oskrzeli*	4 (12,5)	32
		Zapalenie ucha środkowego*	3 (9,4)	32
		Zapalenie pęcherza moczowego*	2 (6,3)	32
		Zapalenie ucha*	2 (6,3)	32
		Katar*	2 (6,3)	32

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
		Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	32
		Gruźlica	0 (0,0)	32

*infekcje, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych

^publikacja jest analizą śródkresową badania, podano jedynie informację, że informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych były zbierane przez 96 tyg., nie podano jednak informacji czy tyle wynosi okres obserwacji dla analizy śródkresowej

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych oceniano na podstawie badań *Imagawa 2012*, *Kingsbury 2012* oraz *Magli 2013*.

Dane dla subpopulacji chorych w wieku od 4 do 17 lat wskazują, że u 24% chorych wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji, nie odnotowano natomiast wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: nowotwór, reakcje alergiczne, choroby demielinizacyjne, zespół toczniopodobny, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia składu krwi.

W podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat najczęściej odnotowywanym zdarzeniem niepożądanym było podwyższenie stężenia limfocytów z niskiego lub w normie do wysokiego, które wystąpiło u 59,1% chorych. U 27,8% chorych wystąpiło podwyższenie stężenia płytek krwi z niskiego lub w normie do wysokiego. Spośród często występujących zdarzeń niepożądanych wymienić można również: gorączkę (21,9% chorych), podwyższenie stężenia wapnia z niskiego lub w normie do wysokiego (19,2% chorych), podwyższenie stężenia glukozy z niskiego lub w normie do wysokiego (17,2% chorych), kaszel (15,6% chorych).

Na podstawie danych z badania *Magli 2013* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka. Przed włączeniem do badania powikłania związane z zapaleniem błony naczyniowej oka występowały u 15 spośród 21 chorych. U 9 chorych wykonano operację usunięcia zaćmy, wtórne nadciśnienie oczne zaobserwowano u wszystkich chorych, którym założono soczewki wewnątrzgałkowe i u żadnego, w grupie chorych, którym nie założono soczewek wewnątrzgałkowych. U 57,1% chorych odnotowano występowania nadciśnienia ocznego w obrębie błony naczyniowej oka, a u 19% pasmowate zapalenie rogówki (u połowy spośród tych

chorych wystąpiły ubytki w nabłonku rogówki). U 28,6% chorych odnotowano wystąpienie zajęcia tylnej części oka z obrzękiem płamki żółtej (u 33,3% spośród tych chorych wystąpił torbielowaty obrzęk płamki). Przemijające zaczerwienienie odnotowano u 9,5% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75.

Częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012* (wraz z danymi z raportu *EMA 2013*) i *Magli 2013*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Nowotwór	0 (0,0)	25
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	25
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	25
Zaburzenia serca				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	25
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zespół toczniopodobny	0 (0,0)	25
		Reakcja w miejscu iniekcji	6 (24,0)	25
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zaburzenia składu krwi	0 (0,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku od 2 do 4 lat				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. [^]	Nowotwór	0 (0,0)	32
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. [^]	Reakcje alergiczne	0 (0,0)	32
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. [^]	Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	32

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Zaburzenia serca				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Zastoinowa niewydolność serca	0 (0,0)	32
Zaburzenia układu oddechowego				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Kaszel	5 (15,6)	32
		Wodnisty wyciek z nosa	4 (12,5)	32
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Wymioty	4 (12,5)	32
		Biegunka	3 (9,4)	32
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Zespół toczniopodobny	0 (0,0)	32
		Wysypka	4 (12,5)	32
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Młodzieńcze zapalenie stawów	2 (6,3)	32
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Gorączka	7 (21,9)	32
		Ból głowy	2 (6,3)	32
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	2 (6,3)	32
		Podwyższenie stężenia limfocytów z niskiego lub w normie do wysokiego	13 (59,1)	22
		Podwyższenie stężenia płytek krwi z niskiego lub w normie do wysokiego	5 (27,8)	18
		Podwyższenie stężenia monocytów z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (6,7)	30
		Podwyższenie stężenia białych krwinek z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (6,7)	30
		Podwyższenie stężenia wapnia z niskiego lub w normie do wysokiego	5 (19,2)	26
		Podwyższenie stężenia glukozy z niskiego lub w normie do wysokiego	5 (17,2)	29
		Podwyższenie stężenia AST z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (7,1)	28
		Podwyższenie stężenia cholesterolu z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (13,3)	15
		Podwyższenie stężenia CRP z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (11,1)	18

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
		Podwyższenie stężenia trójglicerydów z niskiego lub w normie do wysokiego	2 (6,7)	30
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>Kingsbury 2012 (raport EMA 2013)</i>	Max. 96 tyg. ^	Ugryzienie przez stawonoga	2 (6,3)	32
Subpopulacja chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka*				
<i>Magli 2013</i>	Średnia 8,3 m-ca	Wtórne nadciśnienie oczne	7 (100,0)	7**
	Średnia 8,3 m-ca	Wtórne nadciśnienie oczne	0 (0,0)	2**
	Średnia 18,2 m-ca	Nadciśnienie oczne w obrębie błony naczyniowej oka	12 (57,1)	21
		Pasmowate zapalenie rogówki	4 (19,0)	21
		Ubytki w nabłonku rogówki	2 (50,0)	4***
		Zajęcie tylnej części oka z obrzękiem płamki żółtej	6 (28,6)	21
		Torbielowaty obrzęk płamki	2 (33,3)	6#
		Przemijające zaczerwienienie	2 (9,5)	21

^publikacja jest analizą śródkresową badania, podano jedynie informację, że informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych były zbierane przez 96 tyg., nie podano jednak informacji czy tyle wynosi okres obserwacji dla analizy śródkresowej;

*przed włączeniem do badania powikłania związane z zapaleniem błony naczyniowej oka występowały u 15 spośród 21 chorych;

**u 9 chorych wykonano operację usunięcia zaćmy, zdarzenie niepożądane zaobserwowane u wszystkich chorych (N=7), którym założono soczewki wewnątrzgałkowe i u żadnego, w grupie chorych, którym nie założono soczewek wewnątrzgałkowych (N=2)

***ubytki w nabłonku rogówki wystąpiły u 2 spośród 4 chorych u których wystąpiło pasmowate zapalenie rogówki

#torbielowaty obrzęk płamki wystąpiły u 2 spośród 6 chorych u których wystąpiło Zajęcie tylnej części oka z obrzękiem płamki żółtej

Źródło: opracowanie własne

8.14.2.2. Zgony

Na podstawie danych z badań *Imagawa 2012* oraz *Kingsbury 2012* oceniano częstość występowania zgonów. W żadnym z badań nie wystąpiły zgony.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76.

Częstość występowania zgonów na podstawie badań *Imagawa 2012* i *Kingsbury 2012*

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku od 4 do 17 lat				
<i>Imagawa 2012</i>	60 tyg.	Zgony	0 (0,0)	25
Subpopulacja chorych w wieku od 2 do 4 lat				
<i>Kingsbury 2012</i>	Max. 96 tyg. [^]	Zgony	0 (0,0)	32

Źródło: opracowanie własne

8.14.2.3. Zmiana wzrostu

Na podstawie danych z badania *Kingsbury 2012* oceniano zmianę wzrostu chorych względem wartości początkowych. Od 2 tygodnia trwania badania odnotowywano stały wzrost uczestników badania, co może wskazywać, że ADA nie prowadzi do zaburzeń wzrostu u dzieci.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Zmiana wzrostu na podstawie badania *Kingsbury 2012* – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)	N	
<i>Kingsbury 2012</i>	2 tyg.	Zmiana wzrostu [cm]	0,35 (2,2)	b/d	b/d
	4 tyg.		0,35 (1,5)	b/d	b/d
	8 tyg.		1,26 (2,5)	b/d	b/d
	12 tyg.		1,97 (4,7)	b/d	b/d
	16 tyg.		1,89 (3,6)	b/d	b/d
	20 tyg.		2,92 (3,7)	b/d	b/d
	24 tyg.		3,60 (3,0)	b/d	b/d

Źródło: opracowanie własne

8.14.2.4. Zmiana masy ciała

Na podstawie danych z badania *Kingsbury 2012* oceniano również zmianę masy ciała uczestników badania. Od 2 do 24 tygodnia odnotowano stały, stopniowy wzrost masy ciała uczestników badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 78.

Zmiana masy ciała na podstawie badania *Kingsbury 2012* – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX		IS
			Zmiana względem wartości początkowej, Średnia (SD)	N	
<i>Kingsbury 2012</i>	2 tyg.	Zmiana masy ciała [kg]	0,09 (0,3)	b/d	b/d
	4 tyg.		0,17 (0,3)	b/d	b/d
	8 tyg.		0,52 (0,5)	b/d	b/d
	12 tyg.		0,63 (0,5)	b/d	b/d
	16 tyg.		0,85 (0,5)	b/d	b/d
	20 tyg.		1,06 (0,5)	b/d	b/d
	24 tyg.		1,08 (0,6)	b/d	b/d

Źródło: opracowanie własne

8.15. Ocena bezpieczeństwa praktycznego na podstawie badań jednoramiennych i rejestrów

Według Cochrane Handbook [27] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA (ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities*

– system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.15.1. Bezpieczeństwo ADA+/- MTX na podstawie badań jednoramiennych

Ocena bezpieczeństwa praktycznego została wykonana na podstawie wyników badań *Trachana 2011*, *Tynjala 2008*, *Biester 2007*, *Kotaniemi 2011*.

8.15.1.1. Zdarzenia niepożądane

U 26,9% chorych uczestniczących w badaniu *Trachana 2011* wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, a u 7,7% chorych ciężkie zdarzenia niepożądane. Zdarzenia niepożądane związane z drogą podania leku wystąpiły u 11,5% chorych. W subpopulacji chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka (dane z badania *Tynjala 2008*) nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badań *Trachana 2011* i *Tynjala 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	7 (26,9)	26
		Zdarzenia niepożądane związane z drogą podania leku	3 (11,5)	26
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (7,7)	26
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	20
		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	20

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Trachana 2011* dla częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazano również częstość ich występowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat. Odnotowano wystąpienie odpowiednio 12,6 oraz 2,8 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na 100 pacjentolat na podstawie badania

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka			
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	12,6
		Ciężkie zdarzenia niepożądane	2,8

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Tynjala 2008* (subpopulacja z zapaleniem błony naczyniowej oka) częstość występowania zdarzeń niepożądanych analizowano w przeliczeniu na pacjentorok. W czasie trwania badania najczęściej występowały infekcje. Ogółem wystąpiło 30 zdarzeń, 0,97 zdarzenia na pacjentorok. Odnotowano wystąpienie 11 infekcji górnych dróg oddechowych (0,35 zdarzeń na pacjentorok).

Dane odnośnie częstości wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.

Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na pacjentorok na podstawie badania *Tynjala 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Liczba pacjentolat: 31 Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/ pacjentorok)
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka			
Infekcje i infestacje			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Infekcje ogółem	30 (0,97)
		Zakażenie opryszczkowe	4 (0,13)
Zaburzenia endokrynologiczne			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Wtórna niewydolność nadnerczy	2 (0,06)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Liczba pacjentolat: 31 Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń/ pacjentorok)
Zaburzenia psychiczne			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zaburzenia psychiczne	1 (0,03)
Zaburzenia w obrębie oka			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zapalenie spojówek	2 (0,06)
Zaburzenia ucha i błędnika			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zapalenie ucha środkowego (wymagane antybiotyki)	1 (0,03)
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (0,35)
		Zapalenie zatok (wymagane antybiotyki)	7 (0,23)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Nieżyt żołądka	1 (0,03)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Miejscowa reakcja skórna	5 (0,16)
		Bakteryjne zakażenie skóry (wymagane antybiotyki)	4 (0,13)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Kandydoza pochwy	1 (0,03)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Ból głowy	5 (0,16)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych			
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Lekko podwyższone aminotransferaz w surowicy krwi	2 (0,06)

Źródło: opracowanie własne

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenianych jako liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie oceniano na podstawie badań *Trachana 2011*, *Tynjala 2008*, *Kotaniemi 2011* i *Biester 2007*.

W badaniu *Trachana 2011* u 26,9% chorych wystąpiły powszechne infekcje górnych dróg oddechowych (samoograniczające lub odpowiadające na antybiotykoterapię). Pokrzywka i ból stawów po iniekcji wystąpiły u 7,8% chorych, natomiast częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych nie przekraczała 4%. W czasie trwania badania użądanego chorego nie wystąpiła gruźlica.

U chorych w subpopulacji z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych 55%, powikłania

zapalenia błony naczyniowej oka 51,9% chorych, problemy z iniekcją 38,9% chorych, miejscowa reakcja skórna 25% chorych. U 38,9% w badaniu *Kotaniemmi 2011* wykonano operację usunięcia zaćmy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 82.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie zaburzeń na podstawie badań *Trachana 2011*, *Tynjala 2008*, *Kotaniemmi 2011*, *Biester 2007*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
Infekcje i infestacje				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Powszechne infekcje górnych dróg oddechowych (samoograniczające lub odpowiadające na antybiotykoterapię)	7 (26,9)	26
		Infekcja skóry (ropień) o ciężkim nasileniu	1 (3,8)	26
		Gruźlica	0 (0,0)	26
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Utrata włosów	1 (3,8)	26
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Przedłużająca się miesiączka	1 (3,8)	26
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Rumień i świąd w miejscu iniekcji (reakcja miejscowa)	1 (3,8)	26
		Pokrzywka i ból stawów po iniekcji (reakcja ogólnoustrojowa)	2 (7,8)	26
		Gorączka z nieznanego przyczyny (i zgon w czasie tygodnia, związane z infekcją o ciężkim nasileniu)	1 (3,8)*	26
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
Infekcje i infestacje				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zakażenie opryszczkowe	2 (10,0)	20
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	18
Zaburzenia endokrynologiczne				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Wtórna niewydolność nadnerczy	2 (10,0)	20

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Zaburzenia psychiczne				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zaburzenia psychiczne	1 (5,0)	20
Zaburzenia w obrębie oka				
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Powikłania zapalenia błony naczyniowej oka	28 (51,9)	54
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zapalenie spojówek	1 (5,0)	20
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Torbielowaty obrzęk płamki	0 (0,0)	12*
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce		3 (5,6)	54
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Jaska	1 (10,0)	10**
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Jaskra wtórna	5 (9,3) [#]	54
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Keratopatia	0 (0,0)	12*
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Początkowe stadium zaćmy	5 (9,3)	54
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zaćma z komplikacjami	2 (22,2)	9
		Zaćma wtórna	1 (5,0)	20
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Zapalenie rogówki spowodowane infekcją wirusem <i>herpes simplex</i>	1 (5,6)	18
Zaburzenia ucha i błędnika				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Zapalenie ucha środkowego (wymagane antybiotyki)	1 (5,0)	20
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Infekcja górnych dróg oddechowych	11 (55,0)	20
		Zapalenie zatok (wymagane antybiotyki)	3 (15,0)	20
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Nieżyt żołądka	1 (5,0)	20
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Miejscowa reakcja skórna	5 (25,0)	20
		Bakteryjne zakażenie skóry (wymagane antybiotyki)	2 (10,0)	20
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Kandydoza pochwy	1 (5,0)	20

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Ból głowy	4 (20,0)	20
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Problemy z iniekcją	7 (38,9)	18
		Łagodne miejscowe objawy w miejscu podania	1 (5,6)	18
		Uczucie pieczenia	3 (16,7)	18
		Ból w obrębie miejsca wstrzyknięcia	2 (11,1)	18
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych				
<i>Tynjala 2008</i>	Średnia 18,7 m-cy	Lekko podwyższone aminotransferaz w surowicy krwi	2 (10,0)	20
<i>Biester 2007</i>	Średnia 15,7 m-ca	Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych	1 (5,6)	18
Procedury medyczne i chirurgiczne				
<i>Kotaniemi 2011</i>	24 m-ce	Operacja usunięcia zaćmy	21 (38,9) [^]	54

#u 3 chorych wszczepiono implant Molteno

*przed rozpoczęciem udziału w badaniu występował/-a u 8 chorych;

** przed rozpoczęciem udziału w badaniu występowała u 10 chorych;

*** przed rozpoczęciem udziału w badaniu występowała u 11 chorych;

[^]20 chorym wszczepiono soczewkę wewnątrzgałkową

Źródło: opracowanie własne

8.15.1.2. Zgony

Na podstawie danych z badania Trachana oceniano częstość występowania zgonów. W czasie trwania badania wystąpił jeden zgon (przyczyną była posocznica, nie wskazano, aby zgon mógł być związany z terapią).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Trachana 2011*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych w wieku 4-18, w tym 23% chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Trachana 2011</i>	Mediana 5,7 lat	Zgon (z powodu posocznicy)	1 (3,8)	26

Źródło: opracowanie własne

8.15.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie rejestrów

Bezpieczeństwo praktyczne oceniano również na podstawie rejestrów *Otten 2013* i *Zannin 2013*.

8.15.2.1. Zdarzenia niepożądane

W rejestrze *Otten 2013* wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 0,42 na pacjentorok.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 84.

Liczba zdarzeń niepożądanych przypadająca na pacjentorok na podstawie rejestru *Otten 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Liczba działań niepożądanych/ pacjentorok
<i>Otten 2013</i>	12 m-cy (pierwszy rok terapii)	Zdarzenia niepożądane	0,42

Źródło: opracowanie własne

W rejestrze *Zannin 2013* wskazano natomiast, że nie odnotowano występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ani zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu na podstawie rejestru *Zannin 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
<i>Zannin 2013</i>	Średnia 18 m-cy (min. 12 m-cy)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	43
		Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	0 (0,0)	43

Źródło: opracowanie własne

8.15.2.2. Działania niepożądane

W rejestrze *Zannin 2013* wykazano również, że działania niepożądane inne niż ciężkie lub zagrażające życiu wystąpiły u 4,7% chorych. U 2 chorych wystąpiły objawy ogólnoustrojowe w tym osutka pokrzywkowata u jednego chorego i przedłużająca się miesiączka u jednej chorej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 86.

Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie rejestru *Zannin 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA	
			n (%)	N
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka				
Zannin 2013	Średnia 18 m-cy (min. 12 m-cy)	Działania niepożądane inne niż ciężkie lub zagrażające życiu	2 (4,7)	43
		Infekcje ogółem	0 (0,0)	43
		Infekcje górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	43
		Infekcja wirusem <i>Herpes zoster</i>	0 (0,0)	43
		Infekcja układu moczowego	0 (0,0)	43
		Reakcje na infuzję	0 (0,0)	43
		Objawy ustrojowe (ogółem)	2 (4,7)	43
		Ból głowy	0 (0,0)	43
		Rozdrażnienie	0 (0,0)	43
		Osutka pokrzywkowata	1 (2,3)	43
		Przedłużająca się miesiączka	1 (2,3)	43

Źródło: opracowanie własne

W rejestrze *Zannin 2013* oceniano też, częstość występowania działań niepożądanych przypadająca na 100 pacjentolat. Wyniosła ona 4,7 zdarzeń.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 87.**Liczba działań niepożądanych przypadająca na 100 pacjentolat na podstawie rejestru *Zannin 2013***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	Liczba działań niepożądanych/ 100 pacjentolat
Subpopulacja chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka			
<i>Zannin 2013</i>	Średnia 18 m-cy (min. 12 m-cy)	Działania niepożądane	4,7

Źródło: opracowanie własne

8.16. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych oraz komunikatach o bezpieczeństwie

8.16.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są:

- zakażenia (w tym zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok);
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk);
- bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgłaszano również o ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira®, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz

o nieznaney częstości działania niepożądane związane ze stosowaniem adalimumabu [13].

Tabela 88.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	Bardzo często
	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
	zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków ¹	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
	chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często
	białaczka	Rzadko
	chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy ¹ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	Bardzo często
	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
	samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
	sarkoidoza ¹	Niezbyt często
	anafilaksja ¹	Rzadko

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia lipidów	Bardzo często
	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	Bardzo często
	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
	udar mózgu ¹ , drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często
	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina- Barrégo) ¹	Rzadko
Zaburzenia oka	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
	podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	tachykardia	Często
	zawał mięśnia sercowego ¹ , zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Często
	tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma, duszność, kaszel	Często
	zator tętnicy płucnej ¹ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹	Niezbyt często
	zwłóknienie płuc ¹	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha, nudności i wymioty	Bardzo często
	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
	perforacja jelita ¹	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często
	zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹	Niezbyt często
	niewydolność wątroby ¹	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	Bardzo często
	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹ , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie ¹ , świąd	Często
	poty nocne, blizna	Niezbyt często
	rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , obrzęk naczyńioruchowy ¹ , zapalenie naczyń skóry ¹	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często
	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	zespół toczniopodobny ¹	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często
	oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	Bardzo często
	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka ¹	Często
	zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	zaburzenia gojenia	Często

* działanie niepożądane zgłaszane także z badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

¹ działanie niepożądane zgłaszane także z doniesień spontanicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [13]

Tabela 89.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania adalimumabu

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
Zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> otrzymujący leki z grupy inhibitorów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia, a zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń, w związku z czym chorych należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym, aby wykluczyć ewentualne zakażenia, w tym gruźlicę przed leczeniem produktem Humira®, podczas leczenia i po jego ukończeniu ; eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne; leczenia produktem Humira® nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu jego opanowania; u chorych narażonych na gruźlicę i chorych, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem; chorych, u których w czasie leczenia produktem Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie; jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia; lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie produktu Humira® u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.
Poważne zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> u chorych otrzymujących produkt Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznice spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis; do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznice. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.
Gruźlica	<ul style="list-style-type: none"> u chorych otrzymujących produkt Humira® informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego; u wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie RTG klatki piersiowej). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira®; we wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem specjalistą w leczeniu gruźlicy. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira®, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira®, należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia; mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	chorych wcześniej z powódzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania produktu Humira® ponownie rozwinęła się gruźlica; <ul style="list-style-type: none"> chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie gruźlicy w czasie leczenia produktem Humira® lub po jego zakończeniu.
Inne zakażenia oportunistyczne	<ul style="list-style-type: none"> u chorych otrzymujących produkt Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki z grupy inhibitorów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów; u chorych, u których wystąpią takie objawy, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira®. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu chorych z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.
Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	<ul style="list-style-type: none"> u przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. <i>hepatitis B virus</i>) otrzymujących inhibitor TNF, w tym produkt Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu; przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira®, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV; u chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu w kierunku WZW B; nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów czynnego zakażenia HBV; brak jest wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z inhibitorami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV; u chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz odpowiedniego leczenia podtrzymującego.
Zaburzenia neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie inhibitorów TNF, w tym produktu Humira®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych OUN, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo; należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie produktu Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.
Reakcje alergiczne	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira® rzadko obserwowano w badaniach klinicznych; podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira®; informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira® i rozpocząć właściwe leczenie.
Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne	<ul style="list-style-type: none"> W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy inhibitorów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u chorych otrzymujących lek z grupy inhibitorów TNF w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko; po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych lekami z grupy inhibitorów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u chorych z RZS z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka; przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p>grupy inhibitorów TNF;</p> <ul style="list-style-type: none"> • po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy inhibitorów TNF (rozpoczęcie leczenia nie później niż w 18. R.ż.), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy inhibitorów TNF; • po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki niezziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z tych chłoniaków podczas stosowania produktu Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira®; • nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem Humira®; • nie przeprowadzono badań udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie produktem Humira® po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu Humira® u tych chorych; • wszystkich chorych, a w szczególności chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira®; • u chorych leczonych inhibitorami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla; • w rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu, u chorych z POChP o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u chorych leczonych infliksymabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej. Wszyscy chorzy byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek inhibitora TNF u chorych z POChP oraz u chorych – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone; • na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (np., chorych z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.
Reakcje hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • w rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem inhibitorów TNF. Podczas stosowania produktu Humira® zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony krwi i układu krwionośnego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia); • wszystkim chorym stosującym produkt Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira® u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.
Szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> • Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz trivalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych chorych z RZS, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt Humira®. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia

Zaburzenia	Ostrzeżenia i środki ostrożności
	produktem Humira® przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Chorzy leczeni produktem Humira® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.
Zastoinowa niewydolność serca	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu klinicznym innego inhibitora TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca; u chorych otrzymujących produkt Humira® informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira® u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira® jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca; należy przerwać leczenie produktem Humira® u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiły pogorszenie istniejących objawów.
Zjawiska autoimmunizacyjne	<ul style="list-style-type: none"> leczenie produktem Humira® może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo, jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira® na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira® u chorego wystąpiły objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira®; poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym inhibitorem TNF, bez dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi inhibitorami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą; nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi inhibitorami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.
Operacje chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych produktem Humira® jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu; chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira®, należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie; doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących produkt Humira® jest ograniczone.
Niedrożność jelita cienkiego	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego; Dostępne dane wskazują, że produkt Humira® nie pogarsza zwężeń ani ich nie powoduje
Stosowanie u chorych w podeszłym wieku	<ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem Humira® chorych powyżej 65 r.ż. (3,5%) była większa, niż u chorych poniżej 65 r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon; podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [13]

8.16.2. Dane odnośnie bezpieczeństwa przedstawione w dokumentach FDA i URPLWMIPB

Zgodnie z dokumentem wydanym przez FDA w 2013 roku, chorzy leczeni adalimumabem, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim nasileniu, które mogą być przyczyną hospitalizacji lub zgonu. Większość chorych, u których takie zakażenia występowały, jednocześnie przyjmowała inne leki immunosupresyjne, m.in. metotreksat lub kortykosteroidy. Należy przerwać leczenie adalimumabem, jeśli u chorego wystąpiła posocznica bądź zakażenie o ciężkim nasileniu.

Wśród zgłaszanych zakażeń o ciężkim nasileniu były m.in. aktywna postać gruźlicy, (w tym reaktywacja gruźlicy utajonej), inwazyjne zakażenia grzybicze, wirusowe, bakteryjne oraz inne zakażenia oportunistyczne.

Ponadto zgłaszano występowanie chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach kończących się zgonem, u dzieci i młodzieży stosujących inhibitory TNF, w tym także adalimumab. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki. Nowotwory pojawiały się 30 dni (mediana) po ukończeniu terapii. Większość tych chorych stosowała jednocześnie leki immunosupresyjne.

Co więcej, odnotowano także przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego po wprowadzeniu adalimumabu do obrotu u chorych stosujących inhibitory TNF, w tym adalimumab. Przypadki te miały bardzo agresywny przebieg i kończyły się zgonem. Większość z nich pojawiła się u chorych z ChLC oraz wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, u młodzieży i u młodych dorosłych chorych. Niemal wszyscy z tych chorych otrzymali azatioprynę lub merkaptopurynę wraz z inhibitorem TNF. Nie określono, czy występowanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego związane jest jedynie ze stosowaniem inhibitorów TNF, czy z ze stosowaniem inhibitorów TNF wraz z innymi lekami immunosupresyjnymi.

URPLWMIPB w 2008 roku wydał dokument, który jest zgodny z danymi przedstawionymi powyżej. W dokumencie tym powołano się na dane od firmy Abbott,

zgodnie z którymi od 2002 roku (do czasu powstania dokumentu) odnotowano wystąpienie 3 przypadków chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych stosujących adalimumab.

9. Podsumowanie wyników analizy i wnioski końcowe

9.1. Podsumowanie oceny skuteczności

9.1.1. Ocena skuteczności eksperymentalnej

Skuteczność eksperymentalna ADA została oceniona na podstawie badań randomizowanych oraz eksperymentalnych badań jednoramiennych. Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [19].

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio adalimumab względem etanerceptu w związku z czym wykonano porównanie pośrednie. Do analizy włączono badanie randomizowane porównujące ADA względem PLC i ADA+MTX względem PLC+MTX, w populacji chorych w wieku do 4 do 17 lat (badanie *Lovell 2008*). Na podstawie jego wyników wykonano porównanie pośrednie przez wspólną referencję względem 2 badań randomizowanych: *Lovell 2008* dla porównania ETN vs PLC, *Wallace 2012* dla porównania ETN+MTX+PRED vs PLC+MTX. Dla grupy chorych w wieku od 2 do 4 lat nie odnaleziono badań randomizowanych, jednak porównanie względem ETN wykonano zestawiając wyniki badań jednoramiennych: *Kingsbury 2012* (dla ADA) i *Horneff 2013* (dla ETN). Analizę uzupełniono również o dane z dwóch badań eksperymentalnych jednoramiennych *Imagawa 2012* i *Magli 2013*.

Jakość danych z badania *Lovell 2008* oceniono jako średnią. Jest to badanie randomizowane podwójnie zaślepienie, jednak zarówno opis sposobu randomizacji jak i zaślepienia był niepełny, dodatkowo utrata chorych z badania była stosunkowo wysoka. Jakość danych z badania *Lovell 2000* można ocenić jako średnią. Badanie

jest randomizowane podwójnie zaślepienie, a opis metody randomizacji i zaślepienia jest pełny jednak utrata chorych z badania bardzo wysoka. Jakość danych z badania *Wallace 2012* również należy ocenić jako średnią. Podstawę do takiej decyzji stanowi fakt, iż nie podano informacji o sposobie zaślepienia, a dodatkowo w czasie trwania badania MTX stosowany był w schemacie otwartym. Na podstawie powyższych danych oraz mając na uwadze, że samo porównanie pośrednie stanowi ograniczenie, jakość danych dla porównania adalimumabu względem komparatora przez wspólną referencję należy uznać za niską.

W odniesieniu do danych z badań jednoramiennych *Kingsbury 2012* i *Horneff 2013*, ze względu na jego metodykę oraz stosunkowo małą liczebność populacji w nich uczestniczącej ich jakość należy ocenić jako niską. Jakość wyników z tych badań na podstawie, których porównywano ADA względem ETN, należy zatem uznać za bardzo niską.

Podobnie jak w przypadku wyżej ocenionych badań jednoramiennych również w przypadku badań *Imagawa 2012* i *Magli 2013* ich jakość można ocenić ze względu na metodykę oraz stosunkowo małą liczebność populacji na niską.

Wagę punktów końcowych oceniających częstość występowania zaostrzeń choroby oraz występowania odpowiedzi ACR oraz jakości życia oceniono jako krytyczną ponieważ mają one kluczowe znaczenie do wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Jakość pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Porównanie pośrednie metodą Buchera ADA względem ETN, w grupie chorych w wieku od 4 do 17 lat, zarówno dla leków stosowanych w monoterapii jak również w terapii skojarzonej z MTX nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Częstość występowania zaostrzeń choroby jak również odpowiedzi ACR 70 można uznać za porównywalne pomiędzy grupami (zbiorcze zestawienie wyników przedstawiono w rozdziale 12.10).

Porównanie ADA+/-MTX względem ETN+/-MTX w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat na podstawie wyników badań jednoramiennych również nie wykazało istotnych różnic pomiędzy grupami. Zestawienie wyników badań jednoramiennych nie pozwala

wnioskować o istotności statystycznej różnicy pomiędzy ADA i ETN jednak uzyskane wyniki są zbliżone, co może wskazywać, że skuteczność leków w tej grupie chorych również jest porównywalna. Co więcej analiza wyników odnośnie częstości występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90 dla których było możliwe zestawienie danych wskazuje na wysoką skuteczność obu leków.

Uzupełniająca analiza skuteczności eksperymentalnej dla ADA+MTX na podstawie badania *Imagawa 2012* również wykazała skuteczność ADA. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź ACR 30 utrzymywał się na poziomie 90% w czasie trwania badania (60 tygodni). Również dla 6 kluczowych zmiennych, na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie, takich jak ocena aktywności choroby przez lekarza oraz przez rodziców, ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchu, stężenie białka C-reaktywnego wykazano poprawę w czasie okresu obserwacji.

Ocenę skuteczności ADA niezależnie od stosowania leku w monoterapii czy w skojarzeniu z MTX wykonano na podstawie wyników badań *Kingsbury 2012* (nie uwzględnionych w zestawieniu z badaniem *Horneff 2013*), *Imagawa 2012* oraz *Magli 2013*. W odniesieniu do zmiany jakości życia ocenianej za pomocą skali za CHQ-PF50, dla wszystkich ocenianych zmiennych nastąpiła poprawa a wynik uzyskany po 12 tygodniach w 24 tygodniowym okresie obserwacji utrzymywał się na zbliżonym poziomie lub następowała dalsza poprawa. Dane odnośnie częstości występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90 dla ADA+/-MTX podobnie jak uprzednio przedstawiane wyniki wskazują na wysokie odsetki chorych, u których uzyskiwano odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo dla odpowiedzi ACR 50 wykazano, że adalimumab jest skuteczny w subpopulacji chorych z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Dane dla kluczowych zmiennych na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie wskazywały, iż w przypadku każdej z nich w czasie 12 i 24 tygodni nastąpiła istotna klinicznie poprawa względem wartości początkowych. Ponadto dla innych zmiennych na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie, takich jak liczba opuchniętych stawów, liczba bolesnych stawów, ból w ruchu, ogólna ocena bólu przez rodziców, również nastąpiła poprawa

wyników, jednak nie wskazano, czy uzyskane wyniki były znamienne statystycznie. Dla subpopulacji chorych z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka, wykazano, że u prawie 70% chorych po leczeniu nie odnotowywano objawów zapalenia stawów. Dodatkowo analiza danych dotyczących zmiany w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka wykazała, że u większości chorych (ponad 75%) objawy ustąpiły, poprawiła się najlepsza skorygowana ostrość wzroku, a liczba nawrotów i zaostrzeń zmniejszyła się znamienne statystycznie względem wartości początkowych.

9.1.2. Ocena skuteczności praktycznej

Skuteczność praktyczna ADA została oceniona na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych oraz rejestrów. Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności praktycznej stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [19].

W analizie uwzględniono badania *Tynjala 2008*, *Biester 2007*, *Kotaniemi 2012*, *Trachana 2011* oraz rejestr *Zannin 2013* (wraz z erratą). Jakość danych wszystkich tych publikacji, ze względu na metodykę oraz małą liczbę chorych w nich uczestniczących oceniono jako niską. Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, które mogłyby stanowić podstawę do dalszego obniżania ich jakości.

Wagę punktów końcowych oceniających częstość występowania ACR 30, 50, 70 oceniono jako krytyczną ponieważ mają one kluczowe znaczenie do wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Jakość pozostałych punktów końcowych oceniono jako wysoką.

Większość uwzględnionych badań dotyczy subpopulacji chorych z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka, jedynie w badaniu *Trachana 2011* tacy chorzy stanowili jedynie 23% populacji, a w badaniu *Kotaniemi 2012* jeden punkt końcowy dotyczył chorych bez zapalenia błony naczyniowej oka.

W badaniu *Trachana 2011* wykazano, że odpowiedź co najmniej ACR 30 w pierwszym roku trwania badania wyniosła 88,5% a w kolejnych latach odsetki

chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie stopniowo się zmniejszały przy czym, w czasie 60- miesięcznego okresu obserwacji częstość jej występowania wynosiła 73,1%. Ponadto u 10% spośród osób, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nastąpiła całkowita remisja choroby. Odpowiedź ACR 70 wystąpiła u prawie 70% chorych w pierwszym roku trwania badania, w kolejnych latach obserwowano stopniowe zmniejszanie się odsetka chorych, u których odnotowywano wystąpienie tej odpowiedzi. Dodatkowo w badaniu tym oceniano zmianę wyniku dla parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie. Nie podano informacji o istotności statystycznej odnotowanej różnicy, jednak dla wszystkich zmiennych nastąpiła poprawa i utrzymywała się ona w długim okresie czasu (60 miesięcy).

Na podstawie danych z badania *Biester 2007* dla subpopulacji chorych z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka wykazano, że w czasie trwania badania pełna odpowiedź na leczenie bez oznak zapalenia stawów (nie podano szczegółowej definicji) wystąpiła u 62,5% chorych, a u 18,8% chorych objawy choroby pozostały obecne, jednak nastąpiła poprawa. Dla wskazanej subpopulacji oceniano również zmianę w zakresie parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na leczenie, dla większości z nich nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy względem wartości początkowych jednak odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie się liczby stawów z aktywną chorobą.

U chorych ze współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka oceniano również częstość występowania poprawy, pogorszenia lub braku zmiany aktywności zapalenia błony naczyniowej oka. W zależności od zastosowanego sposobu oceny poprawa nastąpiła u od 27,8% do 55% chorych, brak zmian u od 15% do 60% chorych, a pogorszenie u od 5% do 30% chorych. Dodatkowo wyniki jednego z badań wskazują, że pełna odpowiedź na leczenie tj. brak nawrotów lub o ponad 2 nawroty mniej niż przed leczeniem nastąpiły u 88,9% chorych, a szybki początek odpowiedzi na terapię (po średnio 6 tygodniach) nastąpił u ponad 60% chorych. Ocena zmiany liczby zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka, oceniana jako zmienna ciągła, nie wykazała znamiennej statystycznie różnic względem wartości początkowych, jednak po transformacji na dychotomiczny punkt końcowych różnica była istotna statystycznie.

Ocena skuteczności praktycznej adalimumabu została również uzupełniona o dane z rejestru. Wyniki dotyczyły subpopulacji chorych w współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Remisję zapalenia uzyskano u 65,4% do 70,6% chorych w zależności od wyodrębnionej podgrupy.

9.2. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

9.2.1. Ocena bezpieczeństwa eksperymentalnego

Bezpieczeństwo eksperymentalne ADA zostało ocenione na podstawie badań randomizowanych oraz eksperymentalnych badań jednoramiennych. Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa eksperymentalnego stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [19]. Szczegółowy opis jakości danych z uwzględnionych badań zamieszczono w rozdziale 9.1.1. Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną, ponieważ są one kluczowe do wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

Porównanie pośrednie ADA względem ETN nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do częstości występowania zgonów. Z kolei dla porównania ADA+MTX względem ETN+MTX nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (zbiornicze zestawienie wyników przedstawiono w rozdziale 12.10).

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa na podstawie badania jednoramiennego dla ADA+MTX wykazała, że u wszystkich chorych w czasie 5-letniego okresu obserwacji wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane. U 30% chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (połowę z nich stanowiły infekcje). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, które odnotowano u 80% chorych. U żadnego chorego nie odnotowano jednak wystąpienia infekcji oportunistycznych. U 30% chorych wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji.

Ocena bezpieczeństwa ADA+/-MTX na podstawie badań jednoramiennych podobnie jak w przypadku ADA stosowanego w monoterapii wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje. Dane są spójne dla populacji

w wieku od 4 do 17 lat i 2 do 4 lat i wskazują, że występują one u około 70% do 85% chorych, przy czym ciężkie infekcje odnotowywano jedynie u około 10% chorych, a infekcje oportunistyczne ani gruźlica nie wystąpiły u żadnego chorego. Spośród innych zdarzeń niepożądanych należy wskazać, iż u 24% chorych w wieku od 4 do 17 lat wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji. W grupie w wieku od 2 do 4 lat, odnotowano zwiększoną częstość występowania zaburzeń parametrów laboratoryjnych takich jak: stężenie limfocytów (wysokie u 59,1% chorych), stężenie płytek krwi (wysokie 27,8% chorych), stężenie wapnia (wysokie 19,2% chorych), stężenie glukozy (wysokie 17,2% chorych). Ponadto spośród często występujących zdarzeń niepożądanych należy wymienić gorączkę (21,9% chorych) oraz kaszel (15,6% chorych).

W badaniach nie odnotowano wystąpienia zgonów. Ponadto dane z subpopulacji w wieku od 2 do 4 lat wskazują, że stosowania ADA nie prowadzi do zaburzeń wzrostu ani przyrostu masy ciała.

W podgrupie chorych z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka, analizowano dane dotyczące powikłań związanych z tym schorzeniem. Przed włączeniem do badania powikłania związane z zapaleniem błony naczyniowej oka występowały u 15 spośród 21 chorych, w związku z czym interpretacja danych odnośnie zdarzeń niepożądanych w tej podgrupie chorych jest utrudniona. U 9 chorych wykonano operację usunięcia zaćmy, wtórne nadciśnienie oczne zaobserwowano u wszystkich chorych, którym założono soczewki wewnątrzgałkowe i u żadnego, w grupie chorych, którym nie założono soczewek wewnątrzgałkowych. U 57,1% chorych odnotowano występowania nadciśnienia ocznego w obrębie błony naczyniowej oka, a u 19% pasmowate zapalenie rogówki (u połowy spośród tych chorych wystąpiły ubytki w nabłonku rogówki). U 28,6% chorych odnotowano wystąpienie zajęcia tylnej części oka z obrzękiem płamki żółtej (u 33,3% spośród tych chorych wystąpił torbielowaty obrzęk płamki). Przemijające zaczerwienienie odnotowano u 9,5% chorych.

9.2.2. Ocena bezpieczeństwa praktycznego

Bezpieczeństwo praktyczne ADA zostało ocenione na podstawie badań randomizowanych oraz eksperymentalnych badań jednoramiennych. Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa praktycznego stosowania adalimumabu oceniono według zaleceń GRADE [19]. Szczegółowy opis jakości danych z uwzględnionych badań zamieszczono w rozdziale 9.1.2. We wskazanym rozdziale nie oceniano jedynie rejestru *Otten 2013*. Jego jakość ze względu na metodykę należy ocenić podobnie jak pozostałych badań na niską. Wagę punktów końcowych oceniono jako krytyczną ponieważ są one kluczowe do wnioskowania o bezpieczeństwie ocenianej interwencji.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (wyrażoną jako odsetek chorych) oceniano tylko w jednym badaniu i wynosiła ona 26,9%. W innym badaniu wskazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych można ocenić na 12,6 na 100 pacjentolat. Ciężkie zdarzenia niepożądane w jednym z badań wystąpiły u 7,7% chorych, natomiast w drugim nie wystąpiły. Dane odnośnie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych potwierdzają te uzyskane w analizie bezpieczeństwa eksperymentalnego. Wskazują one, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje oraz zdarzenia niepożądane związane ze sposobem podania leku takie jak pokrzywka i ból stawów po iniekcji, problemy z iniekcją. W subpopulacji z zapaleniem błony naczyniowej oka u 51,9% chorych występowały powikłania zapalenia, a u 38,9% chorych wykonano operację usunięcia zaćmy.

Dane odnośnie bezpieczeństwa na podstawie rejestrów były bardzo ograniczone. W jednym z nich wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosi 0,42 na pacjentorok. W drugim natomiast nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu, a działania niepożądane inne niż ciężkie lub zagrażające życiu wystąpiły u 4,7% chorych.

Dane z uzupełniającej analizy bezpieczeństwa na podstawie informacji z EMA, FDA oraz URPLW MiPB wykazały, że w czasie stosowania adalimumabu pojawiały się

przypadku zakażeń o ciężkim nasileniu, które czasami prowadziły do zgonu. Odnotowano także przypadki wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony, jednak związek między stosowaniem interwencji a jego powstaniem nie jest pewny. Należy mieć również na uwadze, że dane te dotyczą zastosowania ADA w różnych wskazaniach a nie tylko MIZS.

9.3. Wnioski końcowe

Na podstawie analizy skuteczności można wnioskować, że adalimumab jest lekiem skutecznym w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a jego skuteczność jest porównywalna do skuteczności etanerceptu. Wyniki wskazują, że lek jest skuteczny zarówno w grupie chorych w wieku od 2 do 4 lat jak również starszych tj. w wieku od 4 do 17 lat.

Dodatkowo w analizie wykazano, że chorzy, u których współwystępuje zapalenie błony naczyniowej oka również odnoszą korzyści kliniczne ze stosowania adalimumabu.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii, podobnie jak w przypadku skuteczności nie wykazano różnic pomiędzy adalimumabem i etanerceptem jednak liczba ocenianych punktów końcowych była niewielka. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa dla adalimumabu wykazała, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, jednak jedynie niewielki odsetek spośród nich stanowią ciężkie infekcje, a infekcje oportunistyczne ani gruźlica nie wystąpiły wcale. Spośród innych odnotowanych zdarzeń niepożądanych, najczęściej występowały reakcje związane z iniekcją, a w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat, również zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (m.in. podwyższony poziom limfocytów i płytek krwi).

Na podstawie wyżej przedstawionych wyników można wnioskować o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa adalimumabu co wskazuje, że zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i finansowanie ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*.

10. Ograniczenia

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu;
- dla podgrupy chorych w wieku od 2 do 4 lat nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję, w związku z czym wykonano jedynie zestawienie wyników badań jednoramiennych dla ADA i ETN;
- dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat były analizowane na podstawie danych nie będących publikacją pełnotekstową;
- porównanie pośrednie metodą Buchera jak również zestawienie wyników badań jednoramiennych dotyczyło niewielu punktów końcowych;
- liczebność populacji w badaniach włączonych do analizy była stosunkowo mała;
- w badaniu *Horneff 2013*, nie podano sposobu definiowania punktów końcowych uwzględnionych do zestawienia wyników badań jednoramiennych (porównanie ADA względem ETN);
- w badaniu *Tynjala 2008* nie podano sposobu definiowania dla części punktów końcowych (m.in. odpowiedź ACR oraz parametry na podstawie, których oceniania jest odpowiedź na leczenie);
- w większości badań oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w związku z czym wnioskowanie o bezpieczeństwie interwencji jest utrudnione ze względu na fakt, że zdarzenia niepożądane nie muszą być związane z zastosowaną interwencją.

11. Dyskusja

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa porównano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu względem etanerceptu w leczeniu młodzieńczego

idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza wykazała, że zarówno skuteczność jak również profil bezpieczeństwa obu interwencji można uznać za porównywalny.

W ramach analizy nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu, co niewątpliwie stanowi jej ograniczenie, jednak wykonane porównania pośrednie przez wspólną referencję oraz zestawienie wyników badań jednoramiennych, stanowią aktualnie najbardziej wiarygodne porównawcze zestawienie danych dla obu interwencji. Dodatkowo wartym odnotowania jest fakt, że przeprowadzona symulacja wyników porównania pośredniego dla punktów końcowych, dla których okresy obserwacji były bardzo rozbieżne potwierdziła brak różnic pomiędzy ADA i ETN, co wskazuje, że uzyskane wyniki można uznać za wiarygodne.

Jakość danych według zaleceń GRADE została oceniona na niską do bardzo niskiej. Podstawę do takiej oceny stanowił przede wszystkim fakt, iż wykonywano porównanie pośrednie a część danych pochodziła z badań jednoramiennych, których jakość wyjściowo oceniana jest jako niska. Wagę punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia, częstości występowania zaostrzeń oraz zmiany wyników w skali ACR 30, 50, 70, 90 oraz tych dotyczących oceny bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną, natomiast waga pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizie została oceniona jako wysoka.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Ze względu na fakt, iż dane z badań randomizowanych są bardzo ograniczone, a znaczna część wyników pochodzi z badań jednoramiennych zarówno eksperymentalnych jak i obserwacyjnych wiarygodność wewnętrzną analizy należy ocenić jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno badania eksperymentalne jak i obserwacyjne, przeprowadzone na zróżnicowanej (acz mało licznej) populacji, dla której wyniki można odnosić do populacji docelowej. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane w

badaniach eksperymentalnych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich wysokiej wiarygodności.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy. W przeglądach tych w odniesieniu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w populacji docelowej uwzględniono jedynie wyniki badania *Lovell 2008*. Wnioski przedstawione przez autorów uwzględnionych opracowań są spójne z wnioskami z niniejszego raportu wskazując, że adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo autorzy jednej z publikacji wnioskowali, że na podstawie aktualnych danych nie można wskazać, zastosowanie którego leku lub której grupy leków jest najkorzystniejsze, co potwierdza wyniki dla porównania względem etanerceptu.

12. Załączniki

12.1. Opis rokowania i czynników rokowniczych

Tabela 90.

Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem 4 lub mniej stawów w wywiadzie

<p>Niekorzystne czynniki rokownicze (musi być spełnione 1 kryterium)</p> <ul style="list-style-type: none">• zapalenie w obrębie biodra lub szyjnego odcinka kręgosłupa• zapalenie w obrębie stawu skokowego lub nadgarstka i znaczące lub przedłużające się podwyższenie poziomu markerów zapalnych• widoczne zniszczenia w obrazie radiologicznym (obszary nadżerek lub zmniejszenia szpar stawowych w obrazie radiograficznym)
<p>Stopnie aktywności choroby</p> <ul style="list-style-type: none">• niska aktywność choroby (muszą być spełnione wszystkie kryteria)<ul style="list-style-type: none">○ aktywny stan zapalny w 1 lub mniej stawów○ poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP (białko C-reaktywne, ang. <i>C Reactive Protein</i>) w normie;○ aktywność choroby w ocenie lekarza mniej niż 3 z 10 punktów;○ ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na mniej niż 2 z 10 punktów;• umiarkowana aktywność choroby (chorzy nie spełniający kryteriów niskiej lub wysokiej aktywności choroby)<ul style="list-style-type: none">○ o co najmniej 1 kryterium więcej niż dla niskiej aktywności choroby i mniej niż 3 kryteria dla wysokiej aktywności choroby• wysoka aktywność choroby (muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria):<ul style="list-style-type: none">○ aktywny stan zapalny w co najmniej 2 stawach○ poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP więcej niż 2 razy ponad górną granicą normy;○ aktywność choroby w ocenie lekarza na co najmniej 7 z 10 punktów;○ ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na co najmniej 4 z 10 punktów;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 91.

Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem co najmniej 5 stawów

<p>Niekorzystne czynniki rokownicze (musi być spełnione 1 kryterium)</p> <ul style="list-style-type: none">• zapalenie w obrębie biodra lub szyjnego odcinka kręgosłupa• pozytywny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi;• widoczne zniszczenia w obrazie radiologicznym (obszary nadżerek lub zmniejszenia szpar stawowych w obrazie radiograficznym)
<p>Stopnie aktywności choroby</p> <ul style="list-style-type: none">• niska aktywność choroby (muszą być spełnione wszystkie kryteria)<ul style="list-style-type: none">○ aktywny stan zapalny w 4 lub mniej stawów○ poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP (białko C-reaktywne, ang. <i>C Reactive Protein</i>) w

<ul style="list-style-type: none">normie;o aktywność choroby w ocenie lekarza mniej niż 4 z 10 punktów;o ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na mniej niż 2 z 10 punktów;• umiarkowana aktywność choroby (chorzy nie spełniający kryteriów niskiej lub wysokiej aktywności choroby)<ul style="list-style-type: none">o o co najmniej 1 kryterium więcej niż dla niskiej aktywności choroby i mniej niż 3 kryteria dla wysokiej aktywności choroby• wysoka aktywność choroby (muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria):<ul style="list-style-type: none">o aktywny stan zapalny w co najmniej 8 stawacho poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP więcej niż 2 razy ponad górną granicą normy;o aktywność choroby w ocenie lekarza na co najmniej 7 z 10 punktów;o ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na co najmniej 5 z 10 punktów;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 92.

Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych

Niekorzystne czynniki rokownicze
<ul style="list-style-type: none">• widoczne zniszczenia w obrazie radiologicznym (obszary nadżerek lub zmniejszenia szpar stawowych w obrazie radiograficznym)
Stopnie aktywności choroby
<ul style="list-style-type: none">• niska aktywność choroby (muszą być spełnione wszystkie kryteria)<ul style="list-style-type: none">o normalne zgięcie kręgosłupa;o poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP (białko C-reaktywne, ang. <i>C Reactive Protein</i>) w normie;o aktywność choroby w ocenie lekarza mniej niż 4 z 10 punktów;o ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na mniej niż 2 z 10 punktów;• umiarkowana aktywność choroby (chorzy nie spełniający kryteriów niskiej lub wysokiej aktywności choroby)<ul style="list-style-type: none">o o co najmniej 1 kryterium więcej niż dla niskiej aktywności choroby i mniej niż 3 kryteria dla wysokiej aktywności choroby• wysoka aktywność choroby (muszą być spełnione co najmniej 2 kryteria):<ul style="list-style-type: none">o poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP więcej niż 2 razy ponad górną granicą normy;o aktywność choroby w ocenie lekarza na co najmniej 7 z 10 punktów;o ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na co najmniej 4 z 10 punktów;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 93.

Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z uogólnionym zapaleniem stawów z aktywnymi cechami zapalenia uogólnionego (bez aktywnego zapalenia stawów)

Niekorzystne czynniki rokownicze
<ul style="list-style-type: none">• czas trwania znaczącej uogólnionej aktywności choroby (definiowany poprzez: gorączkę, podwyższony poziom markerów zapalnych lub konieczność stosowania GLK ogólnoustrojowo) wynoszący 6 miesięcy

Stopnie aktywności choroby (2 stopnie)

- gorączka i aktywność choroby w ocenie lekarza mniej niż 7 z 10 punktów;
- gorączka i ogólnoustrojowe cechy wysokiej aktywności choroby (np. znaczące zapalenie błony surowiczej) które skutkują oceną aktywności choroby przez lekarza na co najmniej 7 z 10 punktów;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 94.

Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z uogólnionym zapaleniem stawów z aktywnym zapaleniem stawów (bez cech aktywnego zapalenia uogólnionego)

Niekorzystne czynniki rokownicze (musi być spełnione 1 kryterium)

- zapalenie w obrębie biodra
- widoczne zniszczenia w obrazie radiologicznym (obszary nadżerek lub zmniejszenia szpar stawowych w obrazie radiograficznym)

Stopnie aktywności choroby

- niska aktywność choroby (muszą być spełnione wszystkie kryteria)
 - aktywny stan zapalny w 4 lub mniej stawów
 - poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP (białko C-reaktywne, ang. *C Reactive Protein*) w normie;
 - aktywność choroby w ocenie lekarza mniej niż 4 z 10 punktów;
 - ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na mniej niż 2 z 10 punktów;
- umiarkowana aktywność choroby (chorzy nie spełniający kryteriów niskiej lub wysokiej aktywności choroby)
 - o co najmniej 1 kryterium więcej niż dla niskiej aktywności choroby i mniej niż 3 kryteria dla wysokiej aktywności choroby
- wysoka aktywność choroby (muszą być spełnione co najmniej 3 kryteria):
 - aktywny stan zapalny w co najmniej 8 stawach
 - poziom sedymentacji erytrocytów lub CRP więcej niż 2 razy ponad górną granicą normy;
 - aktywność choroby w ocenie lekarza na co najmniej 7 z 10 punktów;
 - ogólna ocena dobrostanu zdrowotnego przez dziecko/rodzica na co najmniej 5 z 10 punktów;

Źródło: opracowanie własne

12.2. Opis programu lekowego leczenia MIZS

Tabela 95.

Program lekowy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 06, M 08)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p style="text-align: center;"><u>LEKI BIOLOGICZNE</u></p> <p>Kryteria kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> Chory jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół kwalifikuje do programu chorych zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ; Wymagane dane chorych zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie Programu i powtórzone w aplikacji komputerowej), zostają przekazane do Zespołu za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu (z wyjątkiem metotreksatu s.c. dla chorych uprzednio zakwalifikowanych do programu leczenia tą formą leku) następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół. <p>Do programu kwalifikuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorych MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> przez okres co najmniej 3 mies. każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci 	<p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Adalimumab</u> należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tyg. <u>Etanercept</u> należy podać: <ul style="list-style-type: none"> dorośli – w dawce 50 mg s.c. co tydzień; dzieci – w dawce 0,4 mg/kg m.c. (do dawki maksymalnej 25 mg) s.c. 2x/tydz.; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej 1x/tydz., pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności. <u>Infliksymab</u> należy podać w dawce 3 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tyg.). <u>Rytuksymab</u> należy podać w formie dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg w dniach 0 i 14. Kolejny cykl leczenia nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii. <p>Leczenie powyższymi lekami wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, etanercept i adalimumab może być podany jako monoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Golimumab</u> podaje się podskórnie w dawce 50 	<p>Badania przy kwalifikacji (leczenie biologiczne):</p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi; płytki krwi (PLT); odczyn Biernackiego (OB); aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); aminotransferaza alaninowa (AIAT); stężenie kreatyniny w surowicy; stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C-reactive protein</i>); badanie ogólne moczu; próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; obecność antygenu HBS; przeciwciała anty-HCV; obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); stężenie elektrolitów w surowicy; stężenie immunoglobulin w surowicy u chorych kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; RTG (rentgenografia) klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 mies. przed

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>s.c.) wskazanymi w opisie Programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).</p> <p>Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorych z MIZS o agresywnym przebiegu choroby • chorych z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami; • chorych z innymi niż wymienione w powyższych punktach postaciami MIZS: <ul style="list-style-type: none"> ○ z zapaleniem błony naczyniowej oka; ○ z postacią uogólnioną (Zespół Stilla); ○ z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 mies. mimo leczenia metotreksatem; ○ w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu. <p>W przypadkach, w których choremu grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu, a w przypadku rytuksymabu do 12 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki.</p> <p>Zasady kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>MIZS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF-alfa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku adalimumabu – chorzy od 13 r.ż.; ▪ w przypadku etanerceptu – chorzy powyżej 4 r.ż. 	<p>mg raz na miesiąc (\pm 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Leczenie golimumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych, nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń.</p> <p>Wszyscy chorzy leczeni golimumabem powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Metotreksat</u> (podanie p.o. lub s.c.) należy podawać w dawce 25 mg/tydz., jeżeli taka dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 r. ż. stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydz. (maksymalnie 25 mg/m² na tydz.). 	<p>kwalifikacją);</p> <ul style="list-style-type: none"> • EKG (elektrokardiografia) z opisem; • u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG (ultrasonografia) piersi. <p>Monitorowanie leczenia (leki biologiczne):</p> <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy: <ul style="list-style-type: none"> ○ oznaczyć: <ul style="list-style-type: none"> ▪ morfologię krwi; ▪ odczyn Biernackiego (OB); ▪ stężenie białka C-reaktywnego (CRP); ▪ stężenie kreatyniny w surowicy; ○ dokonać: <ul style="list-style-type: none"> ▪ określenia liczby zajętych stawów; ▪ określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości; ▪ oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS; ▪ oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub chorego na 10 cm skali VAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kryteria kwalifikacji do programu chorych leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej:</p> <p>Do programu kwalifikowani są również chorzy uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, cząsteczkami leków - inhibitorów TNF-alfa (adalimumabem, etanerceptem), nieujętych wcześniej w opisach Programów, zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w Programie.</p> <p>Chory jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>W przypadku, gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół.</p> <p>Warunkiem kwalifikacji do Programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej adekwatnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach Programu bez wstępnej kwalifikacji.</p> <p>Chory jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>Kryteria i warunki zamiany terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chory będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF-alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną; • Terapia pierwszoliniowa jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna; 		<p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu • Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku – inhibitora TNF-alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapią wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 mies. jej stosowania; ○ u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 mies. leczenia pierwszym zastosowanym lekiem (z uwzględnieniem ograniczeń wskazanych w pkt. B.2.1); ○ wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; ○ wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; ○ wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa; ○ stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim chorego (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu. <p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie ciąży, okres karmienia; • nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; • niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); • przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 mies.;</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 mies., aktywne infekcje spowodowane <i>Cytomegalowirusem</i>, <i>Pneumocystis carini</i>, odporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; • udokumentowana infekcja HIV; • nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; • stwierdzone choroby demielinizacyjne; • wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; • obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. <p>Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z MIZS: <ul style="list-style-type: none"> ○ brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po 6 mies. terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z czymże w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze); ○ utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie - stwierdzenie po każdym kolejnych 6 mies. terapii* dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z czymże w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych;</p> <ul style="list-style-type: none"> o wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> ▪ reakcja alergiczna na lek; ▪ zakażenie o ciężkim przebiegu; ▪ objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby; ▪ wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; ▪ stwierdzenie choroby nowotworowej. <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia chorego w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologię krwi; • OB; • białko C-reaktywne. <p>Po 18 mies. utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.</p> <p>Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu</p> <p>Po ukończeniu przez chorego 18 r. ż. stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.</p> <p style="text-align: center;"><u>METOTREKSAT</u></p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia metotreksatem s.c. w ramach programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do leczenia metotreksatem s.c. mogą zostać zakwalifikowani chorzy z MIZS zakwalifikowani do programu, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiające stosowanie metotreksatu p.o. w dawce wskazywanej w programie. Rozpoczęcie leczenia metotreksatem s.c. musi zostać poprawnie zarejestrowane w ewidencji MIZS i RZS (nie wymaga kwalifikacji przez Zespół). <p>Określenie czasu leczenia w programie Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie ciąży, okres karmienia; nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w okresie ostatnich 3 mies.; przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 mies., aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, <i>Pneumocystis carini</i>, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; udokumentowana infekcja HIV; nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w 		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
trakcie leczenia; <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; • stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; • stwierdzenie aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub innej przewlekłej choroby wątroby; • źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. 		

*najprawdopodobniej zapis powinien brzmieć „**braku** dalszego postępu efektów terapii”, ponieważ dotyczy on podpunktu mówiącego o utracie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, w poprzednich wersjach programu, funkcjonował taki zapis;

Źródło: *Program lekowy leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* [38]

12.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 96
Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Long-term, Multi-center, Longitudinal Post-marketing, Observational Registry to Assess Long Term Safety and Effectiveness of HUMIRA® (Adalimumab) in Children With Moderate to Severe Active Polyarticular or Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) - STRIVE	NCT00783510	Rekrutuje	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne, rejestr	Ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu u dzieci z wielostwową postacią MIZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Czerwiec 2008	Czerwiec 2021
Evaluation of the Efficacy of Adalimumab for the Treatment of Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial	NCT01385826	Rekrutuje	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	RCT	Ocena skuteczności adalimumabu u chorych z MIZS i współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka	Czerwiec 2011	Czerwiec 2014
Analysis of Anti-infliximab, Anti-adalimumab and Anti-etanercept Antibodies in Children and Young Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis	NCT01436019	Jeszcze nie rekrutuje*	Blood Transfusion Centre of Slovenia	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwko adalimumabowi, infliksymabowi i etanerceptowi u chorych z MIZS	Październik 2011	Grudzień 2012
Special Investigation (All Case Survey) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis	NCT01412021	Rekrutuje	AbbVie	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	Ocena częstości występowania działań niepożądanych oraz czynników mogących wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo ADA u chorych na MIZS	Sierpień 2011	Styczeń 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Enthesitis Related Arthritis	NCT01166282	Jeszcze nie rekrutuje	AbbVie	RCT	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA u dzieci z zapaleniem stawów towarzyszącym zapaleniu przyczepów ścięgniastych	Wrzesień 2010	Grudzień 2014

*ostatnia aktualizacja danych o badaniu we wrześniu 2011, aktualnie badanie powinno być już zakończone

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2013r.

12.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Tabela 97.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 5 i 7.2
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> o charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; o parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; o metodyki badań 	Tak, rozdział 8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 8.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 8.10, 8.13
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 8.4.3, 8.5.3

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 8.3.1, 8.4.1, 8.5.1, 12.5, 12.6
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, 8.2, 8.3.3, 8.4.3, 8.5.3, 12.12
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 8.9, 12.8
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 8.9, 12.8
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 8.9, 12.8
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 8.9, 12.8
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 8.9, 12.8
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.8
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.8
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.8
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.15, 8.16, 12.9, 12.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8.16

Źródło: opracowanie własne

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 98.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase
#1	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa).ti,ot,ab,tn,kw*.	6 819
#2	(Juvenile or juvenilis).ti,ot,ab,kw.	63 242
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset").ti,ot,ab,kw.	288 378
#4	#2 AND #3	12 055
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA).ti,ot,ab,kw.	5 217
#6	#4 OR #5	14 326
#7	#1 AND #6	337

*ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, tn-nazwa handlowa, kw-słowa kluczowe

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

Tabela 99.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa) [All fields]	3 208
#2	(Juvenile or juvenilis) [All fields]	60 789
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset") [All fields]	408 346
#4	#2 AND #3	11 649
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA) [All fields]	211 787
#6	#4 OR #5	221 041
#7	#1 AND #6	217

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

Tabela 100.

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie The Cochrane Library
#1	(D2E7 OR Humira OR adalimumab OR trudexa) [All text]	378
#2	(Juvenile or juvenilis) [All text]	1 207
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset") [All text]	12 704
#4	#2 AND #3	332
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA) [All text]	862
#6	#4 OR #5	1 112
#7	#1 AND #6	23*

*w tym Cochrane reviews 13, Other reviews 4, Technology assessment 4, Economic evaluations 1, CENTRAL 1

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2013 r.

Tabela 101.

Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase
#1	(etanercept OR Enbrel OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein").ti,ot,ab,tn,kw	8 677
#2	(Juvenile or juvenilis).ti,ot,ab,kw	64 275
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset").ti,ot,ab,kw	292 968
#4	#2 AND #3	12 210
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA).ti,ot,ab,kw	5 341
#6	#4 OR #5	14 540
#7	#1 AND #6	711

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2013 r.

Tabela 102.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	(etanercept OR Enbrel OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein") [All fields]	5 105
#2	(Juvenile or juvenilis) [All fields]	61 254
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset") [All fields]	421 252
#4	#2 AND #3	11 842
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA) [All fields]	213 721
#6	#4 OR #5	223 134
#7	#1 AND #6	566

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2013 r.

Tabela 103.

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Cochrane
#1	(etanercept OR Enbrel OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein") [All text]	594
#2	(Juvenile or juvenilis) [All text]	1213
#3	(Rheumatoid or Idiopathic or Arthritis or Arthritides or arthropathy or deformans or polyarthritis or "polyarticular-onset") [All text]	12803
#4	#2 AND #3	334
#5	("Still's Disease" or "Stills Disease" or "Still Disease" or "stiel disease" or "chauffard syndrome" or "progressive splenoadenomegalic" or "still chauffard disease" or "still syndrome" or JIA) [All text]	874
#6	#4 OR #5	1126
#7	#1 AND #6	40*

*w tym CENTRAL 13

Data ostatniego wyszukiwania: 29.07.2013 r.

12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 104.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Adalimumab OR Humira)	148
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	115
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Adalimumab OR Humira)	86
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	8
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	(Adalimumab OR Humira)	23
URPLWMIPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	(Adalimumab OR Humira)	10

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania 24.06.2013 r.

12.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

<i>Ungar 2013 [66]</i>
METODYKA
<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, Embase, Cochrane, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Centre for Reviews and Dissemination (w tym bazy Health Technology Assessment, National Institute for Health Research Economic Evaluation Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects); szara (nieopublikowana) literatura ze stron internetowych instytucji: Health Canada, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, FDA, EMA (wyszukiwanie od 2000 r. do grudnia 2001; w abstrakcie podano informację, że wyszukiwanie obejmowało zakres od 2000 do września 2012 r.).</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 37;</p> <p>Sponsor: Ontario Ministry of Health and Long-term Care Drug Innovation Fund, Hospital for Sick Children Research Institute.</p>
CEL PRZEGLĄDU
<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków biologicznych stosowanych w leczeniu wielostawowej postaci MIZS.
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania oceniające etanercept, infliksymab, anakinrę, adalimumabu, abatacept, tocilizumab lub rytuksymab; • badania RCT, NRCT porównawcze, obserwacyjne badania kohortowe, rejestry chorych, raporty oceny technologii medycznych, metaanalizy, przeglądy systematyczne; • chorzy na wielostawowe MIZS w każdym wieku kwalifikujący się do stosowania leków biologicznych DMARD, u których odpowiedź na leczenie niebiologicznymi lub biologicznymi schematami DMARD była niewystarczająca; • co najmniej 20 chorych z MIZS w badaniu; • wszyscy chorzy lub ich większość chorych z wielostawową postacią MIZS; • kilka publikacji tego samego badania lub grupy chorych, jeżeli uwzględnione punkty końcowe zawierały różne podgrupy chorych, różne fazy badania, czy okresy obserwacji; • publikacje w j. angielskim, francuskim, portugalskim, niemieckim, słowackim, hiszpańskim i włoskim. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania przedstawiające wyniki dla grupy leków a nie pojedynczych leków; • badania, które nie zawierały co najmniej jednego z pierwszorzędowych lub drugorzędowych punktów końcowych.

Ungar 2013 [66]		
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE
Badania z grupą kontrolną		
Etanercept + MTX + prednizolon	PLC+ MTX	Wielostawowa postać MIZS
Etanercept	Etanercept + MTX; MTX	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS
Etanercept	Etanercept + MTX	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	PLC	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Infliksymab + MTX	PLC + MTX; infliksymab + MTX	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Infliksymab + MTX	MTX; sulfasalazyna + hydroksychlorochina	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Anakinra +/- MTX	PLC +/- MTX	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Adalimumab	Adalimumab +/- MTX; PLC	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS
Abatacept +/- MTX	PLC +/- MTX	Wielostawowa postać MIZS
Badania bez grupy kontrolnej		
Etanercept +MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Uogólniona postać MIZS
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Infliksymab + MTX	Brak	b/d
Infliksymab +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Infliksymab + MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Infliksymab lub zmiana leku	Wielostawowa postać MIZS, inne

Ungar 2013 [66]		
Etanercept +/- MTX	Infliksymab + MTX	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Infliksymab	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Etanercept	Infliksymab lub zmiana leku	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Adalimumab +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Abatacept +/- MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
Rytuksymab + MTX	Brak	Wielostawowa postać MIZS, uogólniona postać MIZS, inne
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none">• ocena skuteczności;• ocena bezpieczeństwa.		

METODYKA

Przegląd systematyczny z metaanalizą

Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):

6. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;
7. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;
8. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;
9. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak;
10. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak.

Klasyfikacja AOTM: IA;

Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): PubMed, Embase, Cochrane, www.clinicaltrials.gov oraz abstrakty z międzynarodowych kongresu reumatologicznych (wyszukiwanie do końca stycznia 2012 r.).

Liczba publikacji włączonych: 17 (11 badań)

Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.

CEL PRZEGLĄDU

- Pośrednie porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu MIZS.

KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Kryteria włączenia badań pierwotnych:

- Badania RCT zawierające dane dotyczące skuteczności, porównujące terapię biologiczną z grupą kontrolną (PLC lub DMARD lub innym lekiem biologicznym);
- Chorzy na MIZS (lub zgodnie z wcześniej obowiązującymi kryteriami dla młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów; bez względu na kategorię choroby na początku);

Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:

- b/d

INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE
Etanercept	PLC	Wielostawowa postać MIZS
Infliksymab		
Adalimumab +/- MTX		
Abatacept		
Tocilizumab		Uogólniona postać MIZS
Kanakinumab		
Anakinra		
Tocilizumab		
Riloncept		
Infliksymab + MTX	MTX	Wielostawowa postać MIZS – wczesny etap
Etanercept + Prednizolon + MTX	MTX + PLC	

PUNKTY KOŃCOWE

- ocena skuteczności

Thaler 2012 [65]		
METODYKA		
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook'a (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 12. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 13. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 14. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 15. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTM: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): PubMed, EMBASE, CINAHL, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, and International Pharmaceutical Abstracts, w celu odnalezienia nieopublikowanych publikacji przeszukano stronę internetową FDA, dokumenty informacyjne producentów leków (od stycznia 2009 do października 2011).</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 78 (w charakterystyce badań uwzględniono jedynie te dotyczące MIZS);</p> <p>Sponsor: The Drug Effectiveness Review Project, Canadian Agency for Drugs and Technology in Health.</p>		
CEL PRZEGLĄDU		
<ul style="list-style-type: none"> • pomoc decydom i klinicydom w podejmowaniu świadomych decyzji na temat użycia leków immunomodulujących; • porównanie skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu, adalimumabu, alefaceptu, anakinry, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, natalizumabu, rytuksymabu, tocilizumabu, ustekinumabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, MIZS, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz łuszczycę plackowatą. 		
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ		
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy leczeni ambulatoryjnie; • RCT lub metaanalizy porównujące bezpośrednio lek immunomodulujący z innym lekiem z tej grupy (w przypadku braku badań porównujących z substancją aktywną, uwzględniano badania porównujące z PLC) bądź badania obserwacyjne z co najmniej 100 chorymi (ocena jakości życia, ocena wydolności chorego, ocena hospitalizacji i umieralności); • okres obserwacji >12 miesięcy; • dobra lub umiarkowanie dobra jakość badania. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT lub metaanalizy porównujące bezpośrednio lek immunomodulujący z innym lekiem z tej grupy (w przypadku braku badań porównujących z substancją aktywną, uwzględniano badania porównujące z PLC) bądź badania obserwacyjne z porównaniem bezpośrednim (substancja aktywna) z co najmniej 100 chorymi; badania obserwacyjne z co najmniej 1000 chorymi i okresem obserwacji >6 miesięcy; • okres obserwacji >12 miesięcy (dla badań innych niż obserwacyjne z porównaniem bezpośrednim); • dobra lub umiarkowanie dobra jakość badania. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metaanalizy, które nie były oparte na systematycznym przeglądzie literatury lub nie umieszczały danych jednostkowych z badań w analizie statystycznej; • dane ze starszych metaanaliz, których wyniki zostały zastąpione przez nowsze dane. 		
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE
Abatacept	PLC	Aktywna postać MIZS
Adalimumab	PLC	Aktywna postać MIZS
Etanercept	PLC	Aktywna wielostawowa postać MIZS
Infliksymab + MTX	PLC + MTX	Aktywna postać MIZS

Thaler 2012 [65]		
Tocilizumab	PLC	Uogólniona postać MIZS
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none">• ocena skuteczności;• profil bezpieczeństwa.		

Kemper 2011, Kemper 2012* [63, 62]
METODYKA
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cooka (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak. <p>Klasyfikacja AOTM: IA</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): MEDLINE przez PubMed (od 1966 do 23 grudnia 2010), EMBASE (od 1947 do 23 grudnia 2010), Cochrane Database of Systematic Reviews, szara literatura zidentyfikowana za pomocą centrum zasobów naukowych (SRC, ang. <i>Scientific Resource Center</i>), abstrakty konferencyjne z 2008 i 2009 r. z American College of Rheumatology i Pediatric Academic Societies. Dodatkowe badania zostały zidentyfikowane z przeglądu list referencyjnych;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: 198 (<i>Kemper 2011</i>), 156 (<i>Kemper 2012</i>)*;</p> <p>Sponsor: b/d</p>
CEL PRZEGLĄDU
<p>Cele przeglądu zostały przez jego autorów ujęte w postaci 5 pytań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pytanie nr 1: Czy terapia DMARDs w porównaniu ze standardowym leczeniem (np. NLPZ, kortykosteroidy) z/bez MTX poprawia wyniki badań laboratoryjnych świadczące o stanie zapalnym lub progresję w ocenie radiologicznej, objawy choroby (np. ból, ocenę objawów w skalach) lub stan zdrowia (np. zdolność do funkcjonowania, śmiertelność) u dzieci chorych na MIZS? • pytanie nr 2: Jakie są porównawcze efekty terapii DMARDs dotyczące parametrów laboratoryjnych świadczących o stanie zapalnym lub progresji radiologicznej, objawów choroby lub stanu zdrowia u dzieci chorych na MIZS? • pytanie nr 3: Czy częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych różnią się pomiędzy różnymi DMARDs lub między DMARDs i standardowym leczeniem z/bez MTX u dzieci z MIZS? • pytanie nr 4: Jak skuteczność, efektywność, bezpieczeństwo i występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu terapii DMARDs różni się w poszczególnych postaciach MIZS? • pytanie nr 5: Jaka jest trafność, rzetelność i odpowiedniość punktów końcowych, które powszechnie stosuje się w badaniach klinicznych lub praktyce klinicznej u dzieci chorych na MIZS?*
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <p><u>Badania RCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy na MIZS zgodnie z aktualną definicją ACR (dotyczy pytań 1-5); ○ przydział losowy do grupy badanej lub kontrolnej (placebo/inna interwencja) (dotyczy pytań 1-3); ○ ocena 1 lub więcej DMARDs (dotyczy pytań 1-4); ○ wynik przedstawiony jako zmiana we wcześniej zdefiniowanym wyniku, w ramach analizy śródkresowej lub ostatecznej, zgodnie z akceptowalnym standardem (dotyczy pytań 1-2); ○ czas trwania badania co najmniej 3 miesiące (dotyczy pytań 1-4); ○ populacja objęta badaniem leczona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub w warunkach opieki specjalistycznej (dotyczy pytań 1-5); ○ wiek: poniżej 18 r.ż. (jeśli badanie dotyczyło również dorosłych to co najmniej 80% wszystkich uczestników stanowić musiały dzieci lub wyniki musiały być przedstawione w podgrupie dzieci) (dotyczy pytań 1-5); ○ badania zawierające oryginalne wyniki (badania pierwotne); • Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ publikacja w języku innym niż angielski (dotyczy pytań 1-5); <p><u>Badania obserwacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy na MIZS zgodnie z aktualną definicją ACR (dotyczy pytań 1-5);

Kemper 2011, Kemper 2012* [63, 62]		
<ul style="list-style-type: none"> ○ ocena 1 lub więcej DMARDs (dotyczy pytań 1-4); ○ wynik przedstawiony jako zmiana w jednym z wcześniej zdefiniowanych wyników, w ramach analizy śródkresowej lub w długim okresie obserwacji, zgodnie z akceptowalnym standardem (dotyczy pytań 1-2); ○ czas trwania badania co najmniej 3 miesiące (dotyczy pytań 1-4); ○ populacja objęta badaniem leczona w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub w warunkach opieki specjalistycznej (dotyczy pytań 1-5); ○ wiek: poniżej 18 r.ż. (jeśli badanie dotyczyło również dorosłych to co najmniej 80% wszystkich uczestników stanowić musiały dzieci lub wyniki musiały być przedstawione w podgrupie dzieci) (dotyczy pytań 1-5); ○ punkty końcowe oceniane prospektywnie, a ich ocena przeprowadzona z zastosowaniem akceptowalnego standardu (dotyczy pytań 1-4); ○ dla badań dotyczących oceny skuteczności niezbędny komparator (dotyczy pytań 1-4); ○ badania kliniczno-kontrolne, serie przypadków i opisy przypadków włączane do oceny zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia DMARDs (dotyczy pytania 3); ○ badania przekrojowe włączane do oceny narzędzi stosowanych do pomiaru punktów końcowych (dotyczy pytania 5); <ul style="list-style-type: none"> ● Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ publikacja w języku innym niż angielski (dotyczy pytań 1-5); ○ badania przekrojowe dotyczące oceny wpływu leczenia (dotyczy pytań 1-4). <p>Abstrakt był identyfikowany jako przegląd, jeśli był to artykuł przeglądowy, metaanaliza, artykuł metodyczny lub analiza ekonomiczna.</p>		
INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE
Badania RCT		
Abatacept	PLC	Zapalenie kilkustawowe, rozszerzone zapalenie kilkustawowe, wielostawowe zapalenie stawów, systemowe MIZS
ADA + MTX	PLC + MTX	Wielostawowe zapalenie stawów
ADA	PLC	Wielostawowe zapalenie stawów
Anakinra	Standardowa terapia/PLC	Wielostawowe zapalenie stawów, MIZS o początku skąpostawowym, systemowe MIZS
Etanercept	PLC	Wielostawowe zapalenie stawów, MIZS o początku skąpostawowym, systemowe MIZS, MIZS. (drugie badanie oceniało skuteczność terapii przeciw zapaleniu błony naczyniowej oka u chorych na MIZS)
Inflixymab	Standardowa terapia	Wielostawowe zapalenie stawów, MIZS o początku skąpostawowym, systemowe MIZS
Immunoglobulina i.v.	Standardowa terapia/PLC	Wielostawowe MIZS
Tocilizumab	Standardowa terapia	MIZS
Azatiopryna	Standardowa terapia +/- MTX	b/d
Hydroksychlorokina	PLC	Wielostawowe, MIZS o początku skąpostawowym, systemowe MIZS
Hydroksychlorokina	Sól sodowa kwasu aurotiojabłkowego	Wielostawowe MIZS i MIZS o początku skąpostawowym
MTX	Standardowa terapia bez MTX/PLC	MIZS
MTX	PLC	MIZS o początku skąpostawowym, systemowe MIZS
Penicylamina	PLC	Wielostawowe, o początku skąpostawowym, systemowe MIZS

Kemper 2011, Kemper 2012* [63, 62]		
Penicylamina	Standardowa terapia	Wielostawowe, o początku skąpo stawowym, systemowe MIZS
Penicylamina	Sól sodowa kwasu aurotiojabłkowego	Wielostawowe lub o początku skąpo stawowym MIZS
Sulfasalazyna	PLC	Wielostawowe lub o początku skąpo stawowym MIZS
Penicylamina	Hydroksychlorokina	b/d
Penicylamina + hydroksychlorokina	PLC	b/d
Penicylamina + hydroksychlorokina	Sól sodowa kwasu aurotiojabłkowego	b/d
Sulfasalazyna	Hydroksychlorokina	Wielostawowe, o początku skąpo stawowym, systemowe MIZS
Leflunomid	Standardowa terapia + MTX	Wielostawowe MIZS
Badania otwarte bez randomizacji		
Immunoglobulina i.v.	Metyloprednizolon	MIZS
Etanercept	Infliksymab	Wielostawowe MIZS
Badania nierandomizowane		
MTX	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	MIZS
MTX	Metyloprednizolon	MIZS
PUNKTY KOŃCOWE		
<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności; • profil bezpieczeństwa. 		

*przegląd *Kemper 2012* pod względem metodyki jest taki sam jak *Kemper 2011*, przy czym w przeglądzie tym nie analizowano badań dotyczących odpowiedzi na pytanie nr 5 z przeglądu *Kemper 2011*, w związku z czym liczba badań była w nim niższa;

**nie dotyczy *Kemper 2012*;

12.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.8.1. Badania randomizowane

<i>Lovell 2008 [67]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, zaślepienie, wieloośrodkowe, składające się z 3 faz: otwarta faza wprowadzająca (16 tyg.), faza podwójnie zaślepienia (32 tyg.) i otwarta kontynuacja</p> <p>Opis metody randomizacji: niepełny, stratyfikacja ze względu na stosowanie MTX (tak vs nie)*, dla każdej z wyodrębnionych w procesie stratyfikacji podgrup został wygenerowany schemat randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: podwójne, tylko jednej z trzech faz badania;</p> <p>Opis metody zaślepienia: niepełny, o sposobie przydziału do grup nie wiedzieli: lekarze, koordynatorzy badania, osoby oceniające wyniki, chorzy i rodzice chorych;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak;</p> <p>Faza otwarta wprowadzająca:</p> <p>MTX i ADA ogółem utracono 2 (2,4%) chorych, w tym: 1 (1,2%) chory - zdarzenia niepożądane, 1 (1,2%) chory - wycofanie zgody na udział w badaniu;</p> <p>ADA: ogółem utracono 9 (10,5%) chorych, w tym: 2 (2,3%) chorych - zdarzenia niepożądane, 1 (1,2%) chorych - utrata z okresu obserwacji, 6 (7,0%) chorych - brak skuteczności leczenia;</p> <p>Przed randomizacją (po ukończeniu otwartej fazy wprowadzającej):</p> <p>MTX i ADA: ogółem utracono 8 (9,6%) chorych, w tym: 1 (1,2%) chory - zdarzenia niepożądane, 1 (1,2%) chory - naruszenie protokołu badania, 6 (7,2%) chorych - inne przyczyny;</p> <p>ADA: ogółem utracono 19 (24,7%) chorych, w tym: 2 (2,6%) chorych - zdarzenia niepożądane, 5 (6,5%) chorych - brak skuteczności leczenia, 1 (1,3%) chory - naruszenie protokołu badania, 2 (2,6%) chorych - wycofanie zgody na udział w badaniu, 9 (11,7%) chorych - inne przyczyny;</p> <p>Faza podwójnie zaślepienia:</p> <p>MTX + PLC: ogółem utracono 1 (2,7%) chorego - wycofanie zgody na udział w badaniu</p> <p>MTX + ADA: ogółem utracono 3 (7,9%) chorych – nieznane przyczyny;</p> <p>PLC: nie utracono żadnego chorego z badania;</p> <p>ADA: ogółem utracono 1 (3,3%) chorego - naruszenie protokołu badania;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak dla analizy skuteczności, wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w fazie badania, w której przeprowadzana była dana analiza;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 31;</p> <p>Okres obserwacji: faza otwarta wprowadzająca: 16 tygodni, faza podwójnie zaślepienia 32 tygodnie, faza kontynuacji: wyniki maksymalnie dla 224 tygodni (w momencie publikacji badania ta faza badania była w toku)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na wielostawowe MIZS (bez względu na typ początku choroby); • wiek od 4 do 17 lat; • aktywna choroba tj. ≥ 5 opuchniętych stawów i ≥ 3 stawy z ograniczeniem ruchomości; • chorzy, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na leczenie NLPZ;

Lovell 2008 [67]							
<ul style="list-style-type: none"> chorzy nie leczeni wcześniej MTX lub leczeni MTX, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie; zobowiązanie do stosowania antykoncepcji u wszystkich uczestników badania aktywnych seksualnie oraz wykonanie testów ciąży u dziewcząt w wieku reprodukcyjnym przed rozpoczęciem badania i podczas jego trwania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zmiany hematologiczne lub we wskaźnikach funkcjonowania wątroby lub nerek; trwająca infekcja; wcześniejsza infekcja wymagająca hospitalizacji lub zastosowania dożylnych antybiotyków; wcześniejsze stosowanie żywych lub atentowanych szczepionek; wcześniejsza terapia innymi lekami biologicznymi; chorzy niedawno leczeni: dożylną immunoglobuliną, lekami cytotoksycznymi, lekami będącymi przedmiotem badań klinicznych, lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby innymi niż MTX lub kortykosteroidy podawanymi dostawowo, domięśniowo lub dożylnie. 							
Dane demograficzne							
Parametr	Faza otwarta wprowadzająca		Faza podwójnie zaślepiąca				
	Grupa badana	Grupa kontrolna	Grupa badana		Grupa kontrolna		
	ADA	ADA+MTX	ADA	ADA+MTX	Placebo	MTX+PLC	
Liczba chorych	86	85	30	38	28	37	
Mężczyźni, n (%)	19 (22,1)	17 (20,0)	7 (23,3)	8 (21,1)	8 (28,6)	7 (18,9)	
Średni wiek (SD) [lata]	11,1 (3,8)	11,4 (3,3)	11,1(4,1)	11,7 (3,3)	11,3 (3,8)	10,8 (3,4)	
Grupy wiekowe, n (%)	4-8 lat	21 (24,4)	19 (22,4)	8 (26,7)	6 (15,8)	8 (28,6)	12 (32,4)
	9-12 lat	32 (37,2)	30 (35,3)	10 (33,3)	17 (44,7)	7 (25,0)	10 (27,0)
	13-17 lat	33 (38,4)	36 (42,4)	12 (40,0)	15 (39,5)	13 (46,4)	15 (40,6)
Rasa, n (%)**	Biała	76 (88,4)	81 (95,3)	26 (86,7)	36 (94,7)	27 (96,4)	36 (97,3)
	Czarna	3 (3,5)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)
	Inna	7 (8,1)	4 (4,7)	3 (10,0)	2 (5,3)	0 (0,0)	1 (2,7)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	40,9 (19,3)	43,8 (18,3)	41,3 (17,3)	42,1 (17,9)	45,4 (24,4)	44,3 (18,9)	
Liczba chorych z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym (%)	67/85 (78,8)	64/83 (77,1)	24/30 (80,0)	27/37 (72,9)	21/27 (77,8)	30/36 (83,3)	
Średni czas trwania MIZS (SD) [lata]	3,6 (4,0)	4,0 (3,7)	3,6 (4,0)	4,3 (4,1)	2,9 (3,3)	4,0 (3,5)	
Stosowane wcześniej leki, n (%)	MTX	18 (20,9)	85 (100,0)	8 (26,7)	38 (100,0)	4 (14,3)	37 (100,0)
	Inne DMARDs	8 (9,3)	8 (9,4)	4 (13,3)	1 (2,6)	3 (10,7)	7 (18,9)
	Metyloprednizolon	2 (2,3)	4 (4,7)	0 (0,0)	2 (5,3)	1 (3,6)	2 (5,4)
INTERWENCJA							
Faza otwarta wprowadzająca							
Interwencja badana: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m ² do maks. 40 mg co 2 tyg. przez 16 tyg.;							

Lovell 2008 [67]

Interwencja badana: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m² do maks. 40 mg co 2 tyg. przez 16 tyg.; MTX ≥ 10 mg/m² na tydzień (terapia MTX rozpoczynana na 3 mies. przed włączeniem do badania i kontynuowana w czasie trwania badania);

Leczenie wspomagające: stabilne dawki NLPZ i niskie dawki kortykosteroidów (≤ 0,2 mg prednizonu lub równoważnika prednizonu na kg m.c./dobę do maksymalnie 10 mg/dobę). Leki przeciwbólowe stosowane najpóźniej na 12 godz. przed oceną stawów.

Faza podwójnie zaślepienia

Interwencja badana 1: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m² do maks. 40 mg co 2 tyg. i MTX ≥ 10 mg/m²;

Interwencja kontrolna 1: MTX ≥ 10 mg/m² i PLC;

Interwencja badana 2: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m² do maks. 40 mg co 2 tyg.;

Interwencja kontrolna 2: PLC;

Faza otwarta kontynuacja

Interwencja badana: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m² do maks. 40 mg co 2 tyg. w pierwszej części fazy kontynuacji a następnie 20 mg u chorych o masie ciała poniżej 30 kg i 40 mg dla chorych o masie ciała wynoszącej co najmniej 30 kg.

Interwencja kontrolna: ADA s.c. w dawce 24 mg/ m² do maks. 40 mg co 2 tyg. w pierwszej części fazy kontynuacji a następnie 20 mg u chorych o masie ciała poniżej 30 kg i 40 mg dla chorych o masie ciała wynoszącej co najmniej 30 kg. i MTX ≥ 10 mg/m².

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- zaostrenie choroby;
- odpowiedź ACR 30
- odpowiedź ACR 50
- odpowiedź ACR 70
- odpowiedź ACR 90;
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
- ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchów biernych;
- liczba stawów z aktywnym zapaleniem;
- ocena niepełnosprawności na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*;
- stężenie CRP;
- liczba opuchniętych stawów;
- liczba bolesnych stawów;
- liczba bolesnych stawów w czasie biernego ruchu;
- ocena bólu przez rodziców lub chorego;
- zgony;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe związane z immunogennością leku.

*chorzy nie stosujący MTX zostali zdefiniowani jako chorzy nigdy nie otrzymujący MTX lub chorzy, którzy przerwali leczenie za pomocą MTX ≥ 2 tyg. przed podaniem badanego leku; chorzy stosujący MTX zostali zdefiniowani jako otrzymujący MTX w stabilnej dawce ≥ 10 mg/m² przez 3 mies. przed *skryningiem* i kontynuujący stosowanie MTX w tej samej dawce podczas fazy otwartej na początku badania i fazy podwójnie zaślepienia

**Rasa została oceniona przez samego chorego lub jego rodziców.

Lovell 2000 [85]				
METODYKA				
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, składające się z 3 faz: otwarta faza wprowadzająca (12-13 tyg.), faza podwójnie zaślepiona (16-17 tyg.) i otwarta kontynuacja (8 lat)</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja blokowa, stratyfikacja z uwzględnieniem ośrodka badawczego, ilości aktywnych stawów (≤ 2 vs. >2), randomizacja miała miejsce po zakończeniu trzymiesięcznej fazy otwartej;</p> <p>Zaślepienie: podwójne ;</p> <p>Opis metody zaślepienia: ETN i PLC podawane w takich samych 25 mg fiołkach. Przed wstrzyknięciem pracownicy badania, którzy nie brali udziału w ocenie chorych rozpuszczali zawartość fiołki w 1 ml bakteriostatycznej wody zawierającej 0,9 ml alkoholu benzylowego;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem utracono 5 (7,2%) chorych w fazie otwartej badania, w tym 1 (1,4%) z powodu pokrzywki, 2 (2,9%) odmówiło zgody na leczenie, 2 (2,9%) brak odpowiedzi na leczenie. W fazie randomizowanej badania ogółem utracono 25 (49,0%) chorych, w tym w grupie przyjmującej ETN 6 (11,8%) chorych z powodu zaostrzeń choroby; w grupie przyjmującej PLC 19 (37,3%) chorych, w tym 1 (1,9%) z powodu odmowy zgody przez rodziców, 18 (35,3%) z powodu zaostrzeń choroby.</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: Immunex Corporation, Children's Hospital Foundation of Cincinnati, National Institutes of Health;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>Okres obserwacji: faza otwarta wprowadzająca: 3 m-ce (ok. 12-13 tyg.), faza podwójnie zaślepiona: 4 miesiące (ok. 16-17 tyg.), faza otwarta (do 8 lat [113]);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>				
POPULACJA				
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy w wieku 4-17 lat ; • aktywne wielostawowe MIZS (definiowane jako co najmniej 5 opuchniętych stawów i co najmniej 3 stawy z ograniczoną ruchomością i bólem, tkliwością lub oboma objawami); • w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania choroby część chorych miało zapalenie stawów o początku z zajęciem niewielu stawów (4 lub mniej) część chorych zapalenie stawów o początku wielostawowym (5 lub więcej) a część ogólnoustrojowe zapalenie stawów (z towarzyszącą gwałtownie wzrastającą gorączką i wysypką reumatoidalną); • aktywna choroba pomimo stosowania NLPZ i MTX w dawce co najmniej 10 mg/m² powierzchni ciała na tydzień; • normalna lub zbliżona do normalnej liczba płytek krwi, białych komórek, neutrofilii, poziom aminotransferazy w wątrobie oraz wyniki badań funkcjonowania nerek; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża; • laktacja; • kobiety w wieku rozrodczym zostały zobowiązane do stosowania antykoncepcji; • chorzy ze współistniejącymi znacznymi problemami zdrowotnymi. 				
Dane demograficzne				
Parametr	Faza badania otwartego	Faza badania randomizowanego		
	Grupa badana (ETN)	Grupy połączone	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (ETN)
Liczba chorych	69	51	26	25
Liczba mężczyzn, n (%)	26 (37,7)	17 (33,3)	11 (42,3)	6 (24,0)

Lovell 2000 [85]					
Średni wiek [lata]		10,5	10,6	12,2	8,9
Grupy wiekowe, n (%)	4-8 lat	25 (36,2)	18 (35,3)	5 (19,2)	13 (52,0)
	9-12 lat	14 (20,3)	9 (17,6)	4 (15,4)	5 (20,0)
	13-17 lat	30 (43,5)	24 (47,1)	17 (65,4)	7 (28,0)
Rasa, n (%)	Biała	52 (75,4)	37 (72,5)	23 (88,5)	14 (56,0)
	Czarna	6 (8,7)	4 (7,8)	1 (3,8)	3 (12,0)
	Latynosi	9 (13,0)	8 (15,7)	2 (7,7)	6 (24,0)
	Inna	2 (2,9)	2 (3,9)	0 (0,0)	2 (8,0)
Rodzaj MIZS w początkowej fazie, n (%)	Zajęcie niewielu stawów	7 (10,1)	3 (5,9)	1 (3,8)	2 (8,0)
	Wielostawowe	40 (58,0)	31 (60,8)	17 (65,4)	14 (56,0)
	Ogólnoustrojowe	22 (31,9)	17 (33,3)	8 (30,8)	9 (36,0)
Średni czas trwania MIZS [lata]		5,9	5,8	6,4	5,3
Dodatni czynnik reumatoidalny, n (%)		15 (21,7)	12 (23,5)	8 (30,8)	4 (16,0)
Wcześniejsza terapia MTX, n (%)		69 (100)	51 (100)	26 (100)	25 (100)
Leki modyfikujące przebieg choroby w trakcie okresu wymycia, n (%)		51 (73,9)	35 (68,6)	19 (73,1)	16 (64,0)
DMARDs w trakcie okresu wymycia, n (%)	MTX	50 (72,5)	34 (66,7)	18 (69,2)	16 (64,0)
	Hydroksychlorochina	13 (18,8)	9 (17,6)	7 (26,9)	2 (8,0)
Inna terapia w trakcie okresu wymycia, n (%)	Kortykosteroidy	25 (36,2)	19 (37,3)	13 (50,0)	6 (24,0)
	NLPZ	66 (95,7)	49 (96,1)	24 (92,3)	25 (100)
Średnia dawka kortykosteroidów [mg/dobę]		5,6	5,8	5,5	6,5
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana (faza badania otwartego) : ETN s.c. w dawce 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 25 mg, 2 razy w tyg. przez maksymalnie 3 miesiące;</p> <p>Interwencja badana (faza badania randomizowanego): ETN s.c. w dawce 0,4 mg/kg mc., maksymalnie 25 mg, 2 razy w tyg. przez 4 miesiące lub wystąpienia zaostrzeń choroby;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC</p> <p>Leczenie wspomagające: stabilne dawki NLPZ; niskie dawki kortykosteroidów (prednizon w dawce ≤ 0,2 mg/kg/dobę, maksymalnie 10 mg/dobę) lub obie grupy leków; leki przeciwbólowe stosowane najpóźniej na 12 godzin przed oceną stawów.</p> <p>Terapia MTX była zakończona na 14 dni przed rozpoczęciem stosowania ETN, a terapia innymi DMARDs na 28 dni przed rozpoczęciem stosowania ETN.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenie choroby; • zgony. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu <i>Lovell 2000</i> 					

Wallace 2012 [86]		
METODYKA		
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (bloki 10 elementowe), 1:1 za pomocą elektronicznego systemu rejestracji danych. Farmaceuci w każdym z ośrodków badawczych mieli zabezpieczony hasłem dostęp do elektronicznego systemu rejestracji danych, co pozwoliło im określić, do której grupy przydzielono chorego.</p> <p>Zaślepienie: podwójne (jednak MTX stosowany był w schemacie otwartym);</p> <p>Opis metody zaślepienia: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak,</p> <p>Grupa badana (MTX, ETN, prednizolon): ogółem utracono 5 (11,9%) chorych, w tym: 3 (7,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (2,4%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na terapię, 1 (2,4%) z powodu zaostrzeń choroby;</p> <p>Grupa kontrolna (MTX): ogółem utracono 9 (20,9%) chorych, w tym: 4 (9,3%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na terapię, 4 (9,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (2,3%) z powodu zaostrzenia choroby;</p> <p>Skala Jadad: 4/5</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, przy analizie zastosowano metodę LOCF;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Sponsor: granty z NIH, Howe Endowment for Juvenile Rheumatoid Arthritis Research, Friends of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, and the Arthritis Foundation, Clinical and Translational Science Awards, National Center for Research Resources, NIH Roadmap for Medical Research, ETN dostrarczony przez Amgen;</p> <p>Liczba ośrodków: 15 (USA);</p> <p>Okres obserwacji: 12 miesięcy;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na zapalenie stawów o początku wielostawowym; • chorzy w wieku 2-16 lat; • czas trwania choroby krótszy niż 12 miesięcy; • chorzy bez łuszczycy mający krewnych pierwszego stopnia z łuszczycą; • chorzy z dodatnim i ujemnym czynnikiem reumatoidalnym; • chorzy nie stosujący wcześniej terapii biologicznej; • chorzy stosujący wcześniej MTX w dawce nie większej niż 0,5 mg/kg/tydzień, maksymalnie 40 mg, którzy rozpoczęli terapię nie wcześniej niż 6 tygodni przed włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie wcześniej innych DMARDs niż MTX, w wyżej wymienionej dawce; • chorzy na MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka w przeszłości lub w momencie badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (MTX, ETN, prednizolon)	Grupa kontrolna (MTX)
Liczba chorych	42	43
Liczba mężczyzn, n (%)	13 (31,0)	9 (20,9)
Średni wiek w momencie rozpoczęcia badania (SD) [lata]	9,9 (4,6)	11,1 (4,1)
Rasa, n (%)	Biała	35 (83,3)
	Czarna	4 (9,5)
		38 (88,4)
		1 (2,3)

Wallace 2012 [86]			
	Inna	3 (7,1)	4 (9,3)
Czas trwania objawów choroby (SD) [miesiące]		4,9 (0,5)	5,2 (0,6)
Liczba stawów objętych aktywną chorobą, (SD)		18,3 (11,0)	25,5 (14,4)*
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością, (SD)		13,6 (11,8)	16,3 (13,2)
Ocena niepełnosprawności na podstawie Childhood Health Assessment Questionnaire, (SD)		1,1 (0,8)	1,3 (0,7)
Ocena dobrego samopoczucia przez rodziców, (SD)		5,6 (2,1)	5,2 (2,8)
Ocena aktywności choroby przez lekarza, (SD)		7,0 (1,8)	7,1 (1,9)
OB, (SD) [mm/godzinę]		29,0 (21)	44,6 (30)**
Podwyższone OB, n (%)		20 (47,6)	27 (62,8)
Dodatni czynnik reumatoidalny		14 (33,3)	17 (39,5)
Liczba przeciwciał przeciwjądrowych, n (%)		33 (78,5)	25 (59,5)***
Liczba przeciwciał anti-CCP^{^^}, n (%)		14 (35) [^]	16 (39) [^]
Wcześniejsza terapia MTX, n (%)		6 (14,2)	4 (9,3)
Wcześniejsza terapia prednizolonem		2 (4,7)	2 (4,6)
INTERWENCJA			
Faza główna:			
Interwencja badana: MTX s.c. 0,5 mg/kg/tydzień, maksymalnie 40 mg; ETN s.c. 0,8 mg/kg/tydzień, maksymalnie 50 mg/tydzień; prednizolon 0,5 mg/kg/dobę, maksymalnie 60 mg/dobę zmniejszając dawkę do 0 przez 4 miesiące;			
Interwencja kontrolna: MTX s.c. 0,5 mg/kg/tydzień, maksymalnie 40 mg; PLC imitujące ETN s.c. i PLC imitujące prednizolon doustnie zmniejszając dawkę do 0 przez 4 miesiące;			
Leczenie wspomagające: kortykosteroidy do dwóch dostawowych wstrzyknięć w czasie pierwszych 2 tygodni po rozpoczęciu badania; kwas foliowy 1 mg/dobę; jeden NLPZ;			
Faza kontynuacji (otwarta) – do tej fazy przechodzili chorzy nie osiągający wystarczającej odpowiedzi na leczenie w wyznaczonych punktach pomiaru:			
Interwencja badana: MTX s.c. 0,5 mg/kg/tydzień, maksymalnie 40 mg; ETN s.c. 0,8 mg/kg/tydzień, maksymalnie 50 mg/tydzień; prednizolon 0,5 mg/kg/dobę, maksymalnie 60 mg/dobę zmniejszając dawkę do 0 przez 4 miesiące;			
Leczenie wspomagające: do dwóch dostawowych wstrzyknięć kortykosteroidów.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR 70; • ciężkie zdarzenia niepożądane; 			
Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu Lovell 2000 			

*p=0,018 w porównaniu z grupą badaną.

**p=0,017 w porównaniu z grupą badaną.

***Jedna brakująca wartość.

[^]Dwie brakujące wartości;

^{^^}ang. *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi

12.8.2. Badania jednoramienne i rejestry

<i>Kingsbury 2012 [69, 70, 81]</i>
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: zgodne z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: * Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 5/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem utracono 3 chorych (9,4%) w tym 1 chorego utracono z okresu obserwacji przed 24 tyg. , 1 chorego po 24 tyg. z powodu wycofania zgody, 1 chorego po 24 tyg., który zakończył udział w badaniu (nie podano szczegółowych informacji);</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVA</p> <p>Sponsor: Abbott Laboratories;</p> <p>Liczba ośrodków: 14 (USA, Puerto Rico, UE);</p> <p>Okres obserwacji: minimum 24 tyg. (w 12 i 24 tygodniu oceniano ACR 30; wstępna analiza po 24 tygodniach leczenia) zdarzenia niepożądane oceniane po 96 tygodniach), chorzy brali udział w badaniu do ukończenia 4 r.ż. i osiągnięcia masy ciała wynoszącej 15 kg;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na aktywne MIZS o początku wielostawowym (5 lub więcej chorych stawów w czasie stosowania ADA) zdiagnozowanego na podstawie kryteriów ILAR; • <i>chorzy w wieku 2-4 lat lub powyżej 4 lat o masie ciała mniejszej niż 15 kg;</i> • stan aktywności choroby od umiarkowanego do ciężkiego; • chorzy w ogólnie dobrym stanie zdrowia w wywiadzie; badanie sprawności fizycznej i profilu laboratoryjnego, w tym prawidłowe krążenie i prawidłowe wyniki neurologiczne, potwierdzone w badaniu przesiewowym i na początku badania • chorzy z Unii Europejskiej musieli być wcześniej leczeni co najmniej jednym DMARD, który był nieskuteczny, dawał niewystarczającą odpowiedź lub nie był tolerowany; • negatywny wynik testu tuberkulinowego Mantoux w badaniu przesiewowym (stwardnienie < 5mm); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne, w tym inhibitory TNF; • niedawna lub przewlekła infekcja, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub aktywna gruźlica; • infekcja wymagająca dożylniej terapii antyinfekcyjnej w ciągu 30 dni przed początkiem badania lub infekcja wymagająca doustnej terapii antyinfekcyjnej w ciągu 14 dni przed początkiem badania; • operacja stawów w ciągu ostatnich 2 miesięcy od badania przesiewowego; • wcześniejsza diagnoza schorzenia, które może powodować zapalenie stawów inne niż wielostawowe MIZS; • reakcje alergiczne lub znaczna wrażliwość na jakikolwiek składnik ADA w wywiadzie; • chorzy leczeni lekami o charakterze chemicznym lub biologicznym będącymi w fazie badań klinicznych w czasie co najmniej 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego który okres jest dłuższy) przed początkiem badania. Chorych wykluczano z badania nawet jeśli lek w tym czasie lek został dopuszczony do obrotu. • słabo kontrolowany stan zdrowia np. niekontrolowana cukrzyca, niestabilna choroba serca, wcześniejsze zdarzenia mózgowo-naczyniowe, padaczka oraz inne, które w ocenie lekarza wykluczają chorego z badania; • klinicznie istotne choroby hematologiczne (ciężką niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość,

Kingsbury 2012 [69, 70, 81]		
<p>zaburzenia krzepnięcia), choroby nerek i wątroby (np. zwłóknienie, marskość, zapalenie wątroby) lub aktywne owrzodzenie przewodu pokarmowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (III lub IV stopień NYHA), niedawny udar mózgu lub zdarzenia zakrzepowe lub inne zdarzenia, które w ocenie lekarza mogą wykluczyć chorego z badania; • choroba demielinizacyjna (w tym zapalenie rdzenia kręgowego) lub objawy neurologiczne sugerujące choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie; • inwazyjne zakażenia grzybicze (np. listerioza, histoplazmoza), aktywne choroby wirusowe, zakażenie wirusem HIV w wywiadzie; • laboratoryjne badania przesiewowe i inne analizy wskazujące następujące nieprawidłowe wyniki: badania EKG wskazujące klinicznie istotne zaburzenia; stężenie ALT i AST powyżej 1,75 górnej granicy zakresu odniesienia; bilirubina całkowita \geq 3 mg/dl; stężenie kreatyniny w surowicy krwi powyżej 1,6 mg/dl (; • dowody na obecność dysplazji lub nowotwory złośliwe (w tym białaczki i chłoniaka) w wywiadzie innych niż skutecznie leczone, bez przerzutów skórnych raka płaskonabłonkowego i podstawnomórkowego; • jakiegokolwiek powód uznany przez badającego za wykluczający z badania. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana ADA	
Liczba chorych	32	
Średnia wieku (SD) [lata]	3,0 (0,7)	
Liczba mężczyzn, n (%)	4 (12,5)	
Średnia masa ciała (SD) [kg]	13,4 (2,0)	
Średni wzrost(SD) [cm]	93,0 (6,1)	
Średni czas trwania MIZS (SD) [miesiące]	12,3 (9,3)	
Wcześniejsza terapia MTX, n (%)	25 (78,1)	
Wcześniejsza terapia NLPZ, n (%)	12 (37,5)	
Wcześniejsza terapia systemowymi korytkosteroidami, n (%)	22 (68,8)	
Leczenie wspomagające, n (%)	MTX	23 (71,9)
	NLPZ	10 (31,3)
	Systemowe korytkosteroidy	16 (50,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ADA s.c. 24 mg/m² (maksymalnie 20 mg w 1 dawce) co 2 tygodnie przez co najmniej 24 tygodnie do momentu kiedy chory ukończył 4 lata i masa ciała wynosiła co najmniej 15 kg (w Unii Europejskiej terapia nie dłużej niż rok)</p> <p>Leczenie wspomagające: MTX, NLPZ, systemowe korytkosteroidy.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR 30; • odpowiedź ACR 50; • odpowiedź ACR 70; • odpowiedź ACR 90; • ogólne poczucie zdrowia; • funkcjonowanie fizyczne; • funkcjonowanie w rolach/ ograniczenia społeczne/ emocjonalne/ w zachowaniu; • funkcjonowanie w rolach/ ograniczenia społeczne/ fizyczne; • ból/dyskomfort; 		

Kingsbury 2012 [69, 70, 81]

- zachowanie;
- ogólna ocena zachowania;
- zdrowie psychiczne;
- samoocena;
- ogólne postrzeganie zdrowia;
- zmiana w zdrowiu;
- wpływ rodziców – emocjonalny;
- wpływ rodziców – czas;
- aktywności rodzinne;
- spójność rodziny;
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
- ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców;
- ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*;
- liczba aktywnych stawów;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchu;
- stężenie białka C-reaktywnego;
- liczba opuchniętych stawów
- liczba bolesnych stawów;
- ból w ruchu;
- ogólna ocena bólu przez rodziców;
- zmiana wzrostu;
- zmiana masy ciała;
- zgony;
- profil bezpieczeństwa.

Horneff 2013 [87]	
METODYKA	
<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe (w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla podgrupy chorych z skąpostawowym MIZS z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów, dla której dostępne były dane dla populacji w wieku 2-4 lat)</p> <p>Przydział chorych do grupy: zgodne z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: brak informacji dla podgrupy chorych w wieku 2-4 lat;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVA</p> <p>Sponsor: Wyeth;</p> <p>Liczba ośrodków: 38</p> <p>Okres obserwacji: 12 tygodni (w publikacji przedstawiono wyniki pierwszej części badania, 2 część badania jest w toku);</p> <p>Analiza statystyczna: b/d;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skąpostawowe MIZS, z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów; • co najmniej 2 aktywne stawy (opuchnięte lub z ograniczoną ruchomością i współistniejącym bólem tkliwością) • niepowodzenie leczenia lub nietolerancja co najmniej 1 DMARD stosowanego przez co najmniej 3 miesiące; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne choroby reumatyczne; • łuszczyca krostkowa lub erytrodermiczna; • aktywna gruźlica lub gruźlica w wywiadzie lub latentne zakażenie prątkiem gruźlicy; • aktywne zapalenie błony naczyniowej oka na 6 m-cy przed włączeniem do badania; • zastosowanie szczepionki żywej (atenuowanej) w czasie 2 m-cy przed włączeniem do badania; • istotna z medycznego punktu widzenia infekcja w czasie 1 m-ca przed włączeniem do badania; • wcześniejsze stosowanie leków biologicznych; • leki immunosupresyjne (inne niż glikokortykosteroidy lub dozwolone leki) lub leflunomid w czasie 6 m-cy, niebiologiczne leki będące w fazie badań klinicznych w czasie 3 m-cy, niebiologiczne DMARDs (inne niż MTX, sulfasalazyna, hydroksychlorochina lub chlorochina), kombinacje niebiologicznych DMARDs, terapia przy zastosowaniu ultrafioletu A/B lub psoralenu i ultrafioletu A w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania. 	
Dane demograficzne*	
Parametr	Grupa badana ETN
Liczba chorych	60 (w tym 15 w wieku 2 do 4 lat)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: ETN 0,8 mg/kg mc. na tydzień s.c.; maksymalnie 50 mg na tydzień</p> <p>Leczenie wspomagające: dla całej populacji (N=60) o 90,0% chorych stosowało DMARDs w tym 81,7% MTX, dodatkowo 11,7% stosowało doustne kortykosteroidy, a 53,3% doustne NLPZ; założono, że proporcje chorych w podgrupie uwzględnionej w analizie mogą być zbliżone.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:	

Horneff 2013 [87]

- odpowiedź ACR 30, ACR 50, ACR 70, ACR 90

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dla całej populacji uczestniczącej w badaniu oraz punkty końcowe, które nie były zbieżne z tymi ocenianymi w badaniu *Kingsbury 2012*

*w publikacji przedstawiono dane dla całej populacji, nie wyodrębniono danych demograficznych dla grupy chorych w wieku 2 do 4 lat w związku z czym dane dla pełnej populacji nie były uwzględniane w analizie

Imagawa 2012 [71]**METODYKA**

Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wielośrodkowe (uwzględniono wyniki dla podgrupy stosującej ADA w skojarzeniu z MTX oraz całej populacji niezależnie od stosowania MTX, nie uwzględniono danych dla ADA w monoterapii ponieważ nie spełniała kryterium włączenia do analizy (min. 5 chorych w grupie))

Przydział chorych do grupy: zgodny z opisanymi poniżej kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji;

Skala NOS:

Dobór próby: ***

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: ***

Skala NICE: 7/8;

Opis utraty chorych z badania: 3 chorych (12%) z powodu braku skuteczności leczenia;

Klasyfikacja AOTM: IVA;

Sponsor: Abbott, Eisai

Liczba ośrodków: 14 (Japonia);

Okres obserwacji: średni czas trwania terapii 396 dni (ADA 421 dni, ADA+MTX 390 dni);

Analiza statystyczna: b/d;

Podejście do testowania hipotezy: n/d

POPULACJA**Kryteria włączenia:**

- chorzy ze zdiagnozowanym wielostawowym MIZS na podstawie kryteriów ACR;
- chorzy w wieku 4-17 lat;
- aktywna choroba MIZS definiowana jako
- co najmniej 5 opuchniętych stawów (nie z powodu deformacji),
- co najmniej 3 stawy z ograniczonym ruchem biernym z powodu bólu i/lub wrażliwością uciskową;
- MIZS o początku uogólnionym, wielostawowym lub skąpostawowym, jednak bez objawów ogólnoustrojowych od co najmniej 12 tyg. przed włączeniem do badania,;
- nieodpowiednia odpowiedź lub nietolerancja terapii NLPZ, MTX (8-10 mg/m² pc. przez co najmniej 12 tyg.) lub innych standardowych terapii takich jak kortykosteroidy;
- negatywny wynik testu ciążowego w moczu w momencie badania przesiewowego i na początku badania kobiet po okresie dojrzewania;
- stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w czasie badania oraz 150 dni po ostatniej iniekcji, u chorych aktywnych seksualnie

Kryteria wykluczenia:

- ogólnoustrojowe objawy MIZS w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania;
- chorzy ze współistniejącą chorobą zapalną stawów inną niż MIZS w tym: łuszczycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów związane z entezopatią i układowym toczniem rumieniowatym;
- IV stopień czynnościowy według kryteriów ACR;
- wcześniejsza terapia lekami alkilującymi i biologicznymi przeciwko MIZS;
- operacja stawów w czasie 8 tygodni przed badaniem przesiewowym;
- terapia kortykosteroidami (miejscowa w okolicy stawów) lub hialuronianem sodu w ciągu 28 dni przed początkiem badania;
- istotna choroba serca;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;
- pozytywny wynik badania serologicznego na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności;
- antygen powierzchniowy wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- przeciwciała zapalenia wątroby typu C;

Imagawa 2012 [71]			
<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór centralnego układu nerwowego w wywiadzie; • aktywne infekcje centralnego układu nerwowego; • choroby demielinizacyjne; • zwyrodnieniowa choroba neurologiczna; • jakakolwiek postępująca choroba centralnego układu nerwowego; • trwająca aktywna lub przewlekła infekcja lub każdy znaczący epizod infekcji wymagający hospitalizacji lub terapii dożylnymi antybiotykami w czasie 28 dni lub doustnymi antybiotykami w ciągu 14 dni przed badaniem przesiewowym; • listerioza w wywiadzie; • gruźlica potwierdzona badaniem RTG lub tomografem klatki piersiowej w badaniu przesiewowym lub gruźlica potwierdzona w wywiadzie; • nowotwór, chłoniak, białaczka lub choroba limfoproliferacyjna inne niż skutecznie wyleczony nieprzerzutowy płaskonabłonkowy rak skóry lub rak podstawno komórkowy i/lub miejscowego raka szyjki macicy w wywiadzie; • szczepienia żywą szczepionką w czasie 12 tygodni od momentu rozpoczęcia terapii do 70 dni po zakończeniu leczenia. 			
Dane demograficzne			
Parametr		ADA	
		Podgrupa ADA + MTX	Podgrupa ADA +/- MTX
Liczba chorych		20	25
Średnia wieku (SD) [lata]		13,2 (3,22)	13,0 (3,38)
Grupy wiekowe, n (%)	4–12 lat	9 (45,0)	12 (48,0)
	13–17 lat	11 (55,0)	13 (52,0)
Liczba mężczyzn (%)		5 (25,0)	5 (20,0)
Średnia masa ciała (SD) [kg]		40,5 (11,28)	39,5 (12,31)
Masa ciała wynosząca co najmniej 30 kg		14 (70,0)	17 (68,0)
Średni czas trwania MIZS (SD) [lata]		4,8 (3,97)	4,7 (3,72)
Pozytywny czynnik reumatoidalny, n (%)		14 (70,0)	17 (68,0)
Średnie stężenie przeciwciał anty – CCP (SD) [U/ml]		105,5 (135,67)	86,1 (127,19)
Średnia liczba stawów z ograniczoną ruchomością – oceniane 69 stawów (SD)		8,6 (5,65)	8,0 (5,22)
Średnia liczba aktywnych stawów – oceniane 73 stawy (SD)		12,0 (6,10)	12,3 (6,66)
Stężenie CRP	Nieprawidłowe [>0.3 mg/dl], n (%)	11 (55,0)	14 (56,0)
	Średnie (SD), [mg/dl]	1,0 (1,32)	1,5 (2,22)
Średni wynik kwestionariusza oceny zdrowia dziecka [0-3] (SD)		0,8 (0,79)	0,8 (0,84)
Średni wynik ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza (SD)		56,5 (18,49)	56,9 (19,56)
Średni wynik ogólnej oceny stanu zdrowia przez chorego (SD)		44,6 (24,84)	45,4 (26,19)

Imagawa 2012 [71]**INTERWENCJA**

Interwencja badana: ADA s.c.;

Dawkowanie: w zależności od masy ciała, chorzy <30 kg: 20 mg ADA co drugi tydzień; chorzy ≥ 30 kg: 40 mg ADA co drugi tydzień. Dawki zostały zweryfikowane w 16 tygodniu badania i co 12 tygodni do tygodnia 60.

Leczenie wspomagające: MTX mógł być odstawiony najpóźniej na 14 dni przed rozpoczęciem badania; dla chorych przyjmujących MTX w stałej dawce ≤ 10 mg/m² na tydzień przez co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania MTX mógł być również kontynuowany w stałej dawce ≤ 10 mg/m² do 16 tygodnia badania. Po 16 tygodniach na podstawie decyzji lekarza prowadzącego dozwolona była redukcja dawki lub przerwanie leczenia MTX. Dawka MTX nie mogła przekroczyć 10 mg/m² przez tydzień.

DMARDs inne niż MTX musiały być odstawione w czasie 28 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu. NLPZ lub niskie dawki kortykosteroidów (≤ 0.2 mg/kg prednizonu na dobę do maksymalnie 10mg/dobę, włączając podanie podskórne i domięśniowe). Leki przeciwbólowe powinny być odstawione najpóźniej na 12 godzin przed wizytą oceniającą stawy. Dostawowe podanie kortykosteroidów i hialuronianu sodu było zabronione do 16 tygodnia badania, a po 16 tygodniu dozwolone było jedno podanie tych leków, jednak po ich podaniu staw nie mógł być poddany ocenie przez 12 tyg. Nie było dozwolone stosowanie leków immunosupresyjnych lub leukocytoferazy, leków alkalizujących takich jak cyklofosfamid i alkaloidów opium.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź ACR 30;
- odpowiedź ACR 50;
- odpowiedź ACR 70;
- odpowiedź ACR 90;
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
- ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców;
- ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie *Childhood Health Assessment Questionnaire*;
- liczba aktywnych stawów;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchu;
- stężenie białka C-reaktywnego;
- zgony;
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:

- punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i immunogenności

Magli 2013 [78]	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8 Opis utraty chorych z badania: 1 (4,8%) chory u którego wystąpił nawrót zapalenia błony naczyniowej oka przerwał terapię; Klasyfikacja AOTM: IVA Sponsor: b/d Liczba ośrodków: b/d Okres obserwacji: średnia 18,2 miesiąca (SD = 7,7). Zakres wynosił od 9 do 41 miesięcy; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na MIZS zdiagnozowane na podstawie kryteriów ILAR przed 16 r.ż.; brak odpowiedzi i/lub nieprzestrzeganie zasad stosowania: leczenia miejscowego, II linii leczenia i leków biologicznych przeciwko MIZS. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d <p>W badaniu uczestniczyli chorzy z współistniejącym zapaleniem błony naczyniowej oka.</p>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	21
Średnia wieku (SD) [lata]	11,1 (3,8)
Liczba mężczyzn, n (%)	5 (23,8)
Średni czas trwania zapalenia stawów przed rozpoczęciem leczenia ADA, (SD) [miesiące]	7,0 (5,5)
Średni czas trwania zapalenia błony naczyniowej oka, (SD) [miesiące]	7,0 (4,4)
MIZS o początku z zajęciem niewielu stawów, n (%)	15 (71,4)
MIZS o początku z wielostawowym, n (%)	6 (28,6)
Liczba chorych, u których zdiagnozowano zapalenie stawów przed zapaleniem błony naczyniowej oka, n (%)	10 (47,6)
Liczba chorych, u których zdiagnozowano zapalenie stawów po zapaleniu błony naczyniowej oka, n (%)	7 (33,4)
Liczba chorych, u których zdiagnozowano zapalenie stawów w tym samym czasie co zapalenie błony naczyniowej oka, n (%)	4 (19,0)
Liczba chorych z przeciwciałami przeciwjądrowymi, n (%)	9 (42,8)
Liczba chorych, która stosowała ADA z powodu choroby oczu, n (%)	12 (57,1)

Magli 2013 [78]		
Liczba chorych, która stosowała ADA z powodu nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka i zapalenia stawów, n (%)		9 (42,8)
Wcześniejsza terapia, n (%)*	Steroidy (deksametazon)	21 (100,0)
	Metotreksat	14 (66,7)
	Etanercept	5 (23,8)
	Infliksymab	8 (38,1)
	Cyklosporyna	1 (4,8)
	Salazopiryna	1 (4,8)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ADA s.c. 40 mg/m² co 2 tygodnie (18/20 chorych) i 20 mg/m² co 2 tygodnie (2 chorych ważących poniżej 30 kg). W zależności od odpowiedzi klinicznej co tydzień zwiększano dawkę do 24 mg/m².</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy 1-2 mg/kg/dobę przed i po operacji usunięcia zaćmy. Deksametazon 8x/dobę, cyklopentolat z fenylefryną 3x/dobę dawki były stopniowo zmniejszane. MTX dla 11 chorych, którego dawka została obniżona po średnio 1,2 tygodnia. W żadnym wypadku nie zwiększano dawki MTX.</p> <p>Dawka steroidów stosowanych miejscowo została zmniejszona u 2 z 7 chorych u których były stosowane, a u pozostałych 5 zaprzestano ich stosowania. U 3 spośród 4 chorych stosujących steroidy systemowo, trakcie trwania badania przerwano ich stosowanie natomiast u jednego kontynuowano z powodu agresywnego przebiegu choroby.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak objawów zapalenia stawów; • stabilne zapalenie stawów; • pogorszenie zapalenia stawów; • ustąpienie objawów zapalenia przedniej komory oka; • stabilne zapalenie przedniej komory oka (bez nawrotu); • pogorszenie zapalenia przedniej komory oka • nawrót zapalenia błony naczyniowej oka; • poprawa w zakresie zapalenia przedniej komory oka; • liczba zaostrzeń zapalenia przedniej części błony naczyniowej oka; • liczba nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka; • zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; • profil bezpieczeństwa. 		

*jeden chory przed rozpoczęciem terapii ADA przyjmował: MTX, cyklosporynę, salazopirynę, etanercept i infliksymab; u chorego tego ADA również okazała się być nieskuteczna i zmienił on terapię na abatacept

Tynjala 2008 [76]	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne , jednoramienne , wieloośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, decyzja o stosowaniu ADA na podstawie decyzji reumatologa dziecięcego;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: **</p> <p>Skala NICE: 5/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 7 chorych zaprzestało stosowania ADA w czasie okresu obserwacji (35,0%), w tym 6 (30,0%) z powodu nieskuteczności terapii ;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVA</p> <p>Sponsor: Foundation of Sakari and Paivikki Sohlberg, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki University Central Hospital, Rheumatism Foundation Hospital, Finland</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Finlandia);</p> <p>Okres obserwacji: średni 17,1 miesiący; zakres od 6 do 36 miesięcy (dla chorych z aktywnym zapaleniem stawów oraz podwyższonym OB i CRP), średni czas trwania terapii ADA 18,7 miesiąca, zakres od 4,5 do 35,6 miesiąca</p> <p>Analiza statystyczna: $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na MIZS z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka (od ponad 2 lat); • brak odpowiedzi i/lub niestosowanie się do zaleceń w zakresie leczenia miejscowego lub drugiej linii leczenia; • chorzy przyjmujący ADA od co najmniej 3 miesięcy z zapaleniem błony naczyniowej oka z przedniej komory lub zaostreniami choroby w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (ADA)
Liczba chorych	20
Średnia wieku (SD) [lata]	13,3 (3,19)
Liczba mężczyzn (%)	4 (20,0)
Średni czas trwania MIZS (zakres) [lata]	10,0 (2,5; 14,8)
Średni czas trwania zapalenia błony naczyniowej oka (zakres) [lata]	8,7 (2,5; 14,6)
Średni wiek w chwili rozpoznania MIZS (zakres) [lata]	3,4 (1,1; 8,0)
Średni wiek w chwili rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka (zakres) [lata]	4,7 (1,3; 13,9)
Średni czas od rozpoznania MIZS do rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka (zakres) [lata]	1,2 (-3,5; 12,1)
Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii ADA (zakres) [lata]	13,4 (6,0; 19,2)
Średni wiek w momencie rozpoczęcia pierwszej terapii biologicznej (zakres) [lata]	10,5 (3,3; 19,2)

Tynjala 2008 [76]		
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwnajdrowych, n (%)	15 (75,0)	
Pozytywny wynik testu na obecność ludzkiego antygenu leukocytnarnego - HLA-B27, n (%) (oceniono u 19 chorych)	6 (31,5)	
Niepowodzenie przy zastosowaniu poprzedniej terapii biologicznej, n (%)	19 (95,0)	
Główny powód rozpoczęcia terapii ADA, n (%)	Zapalenie błony naczyniowej oka	5 (25,0)
	Zapalenie błony naczyniowej oka i MIZS	11 (55,0)
	MIZS	4 (20,0)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ADA s.c. 40 mg/co 2 tyg. i 20 mg/co 2 tyg. dla 2 chorych ważących poniżej 30 kg;</p> <p>Leczenie wspomagające: MTX 10-20 mg/m² do maksymalnie 35 mg/m² przez tydzień, prednizolon doustny, sterydy stosowane miejscowo, leflunomid, azatiopryna, cyklosporyna, hormon wzrostu, salazopiryryna, hydroksychlorochina, dożylna gammaglobulina.</p> <p>W czasie trwania terapii 7 chorych zaprzestało stosowania prednizolonu. Średnia dawka prednizolonu w całej grupie chorych uczestniczących w badaniu zmniejszyła się z 0,1 mg/kg do 0,03 mg/kg (p-wartość 0,057). Tylko 5 chorych w czasie ostatniego pomiaru stosowało prednizolon systemowo. U jednego chorego w czasie trwania badania dawka prednizolonu została zwiększona. W czasie okresu obserwacji u 4 chorych możliwe było przejście z politerapii przy zastosowaniu DMARDs do monoterapii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR 30; • nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie; • choroba nieaktywna - aktywność komórek zapalnych na poziomie 0,5+/0,5+ stanowiła punkt odcięcia i nieaktywne zapalenie stawów; • choroba nieaktywna - brak aktywności komórek zapalnych (stopień 0/0) i nieaktywne zapalenie stawów; • ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza; • ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców/chorego; • ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>; • liczba aktywnych stawów; • stężenie białka C-reaktywnego; • OB; • poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • brak znaczącej zmiany w aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena dla liczby oczu włączonych do badania • pogorszenie aktywności zapalenia oka ocena dla liczby oczu włączonych do badania • brak zmian w aktywności zapalenia oka ocena dla liczby oczu włączonych do badania • poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in. • pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in. • brak zmian aktywności zapalenia błony naczyniowej oka – ocena przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Rao i in. oraz Nussenblatt i.in.; • zaostrzenia zapalenia błony naczyniowej oka w przedniej części komory; • zapalenia błony naczyniowej oka w przedniej części komory; • zaostrzenia po dokonaniu transformacji na dychotomiczny punkt końcowy; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące korelacji pomiędzy zmiennymi. 		

Biester 2007 [77]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: b/d Skala NOS: Dobór próby:** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 4/8 Opis utraty chorych z badania: przedstawiono jedynie dane dotyczące zaprzestania stosowania ADA, łącznie 4 chorych (22,2%), w tym 2 (11,1%) chorych (w tym jeden bez MIZS), zaprzestało stosowania ADA, nie podano jednak przyczyny, 1 (0,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu nieskuteczności terapii w leczeniu zapalenia stawów; Klasyfikacja AOTM: IVB Sponsor: b/d Liczba ośrodków: 2 (Niemcy) Okres obserwacji: mediana 16,8 miesiący dla chorych, u których leczenie było skuteczne; najkrótsze 5 miesięcy; średnia obliczona dla wszystkich chorych 15,7 miesiąca; Analiza statystyczna: b/d; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • młodzieńcze zapalenie błony naczyniowej oka i/lub MIZS; • niepowodzenie wcześniejszej terapii przeciw zapaleniu błony naczyniowej oka w tym co najmniej jednego leku immunosupresyjnego oprócz steroidów; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych	18	
Zakres wieku w momencie rozpoznania zapalenia stawów[lata]	0,5; 19	
Zakres wieku w momencie rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka [lata]	2; 19	
Liczba mężczyzn (%)	4 (22,2)	
Liczba chorych na MIZS, n (%)	17 (94,4)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Steroidy systemowe	18 (100,0)
	Cyklosporyna	18 (100,0)
	Metotreskat	18 (100,0)
	Azatiopryna	12 (66,7)
	Mykofenolat mofetylu	4 (22,2)
	Cyklofosfamid	2 (11,1)
	Leflunomid	3 (16,7)
	Etanercept	8 (44,4)

Biester 2007 [77]		
	Infliksymab	5 (27,8)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ADA 20-40 mg/co 2 tygodnie w zależności od masy ciała, jeżeli nie obserwowano efektów leczenia podawano co tydzień (jeden chory). Jeden chory otrzymywał ADA co 3 tygodnie.		
Leczenie wspomagające: 3 chorych otrzymywało niskie dawki steroidów, dwóch mykofenolat mofetylu, dwóch azatioprynę, dwóch cyklosporynę, jeden metotreksat		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none">• pełna odpowiedź, bez jakichkolwiek oznak zapalenia stawów (skuteczność ADA);• poprawa zapalenia stawów z pozostałymi objawami choroby (średnia skuteczność ADA);• brak zmian w zapaleniu stawów (brak odpowiedzi)• pełna odpowiedź, brak nawrotów lub o ponad 2 nawroty mniej niż przed leczeniem (skuteczność ADA);• jeden nawrót mniej niż przed leczeniem (średnia skuteczność ADA);• brak zmian w liczbie nawrotów (brak odpowiedzi);• szybki początek odpowiedzi na leczenie;• profil bezpieczeństwa.		

Kotaniemi 2011 [74]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, kohortowe, (część chorych uczestniczących w badaniu uczestniczyła również w badaniu Tynjala 2008) w badaniu wszyscy chorzy stosowali ADA i zostali natomiast podzieleni na podgrupy z i bez zapalenia błony naczyniowej oka, w związku z tym jego wyniki były analizowane jak wyniki badania jednoramiennego</p> <p>Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, uwzględniano chorych z rejestru dotyczącego stosowania leków biologicznych z lat 2008-2010</p> <p>Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność: * Punkt końcowy: ***</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem utracono 18 (19,1%) chorych przyjmujących ADA, w tym 5 (5,3%) z zapaleniem błony naczyniowej oka i 13 (13,8%) bez zapalenia błony naczyniowej oka, z powodu braku efektów leczenia i zdarzeń niepożądanych, u jednego chorego, wystąpiła remisja choroby z nieznanых powodów;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIID</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata</p> <p>Analiza statystyczna: b/d</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na MIZS zdiagnozowani na podstawie kryteriów ILAR (diagnoza potwierdzona przez reumatologa dziecięcego); <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA) MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka	Grupa kontrolna (ADA) MIZS bez zapalenia błony naczyniowej oka
Liczba chorych	54	40
Liczba mężczyzn, n (%)	17 (31,5)	14 (35,0)
Mediana wieku w momencie rozpoznania (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	3 (2, 7)	5 (3, 11)
Mediana wieku na koniec badania, (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	15 (14, 18)	16 (11, 18)
Rodzaj zapalenia stawów, n (%)	Zapalenie z zajęciem niewielu stawów	14 (25,9)
	Zapalenie z zajęciem niewielu stawów z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów	17 (31,5)
	Zapalenie wielostawowe	20 (37,0)
	Seronegatywne zapalenie stawów	20 (37,0)
	Systemowe MIZS	0 (0,0)
		1 (2,5)
		12 (30,0)
		24 (60,0)
		22 (55,0)
		2 (5,0)

Kotaniemi 2011 [74]			
	Łuszczycowe zapalenie stawów	2 (3,7)	0 (0,0)
	Spondyloartropatia	1 (1,9)	1 (2,5)
Liczba chorych z antygenem HLA B27, n (%)*		12 (30,7)*	13 (34,2)*
Liczba chorych z przeciwciałem przeciwjądrowym, n (%)**		36 (67,9)**	9 (24,3)**
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ADA s.c. 24mg/m² co 2 tygodnie i w zależności od odpowiedzi klinicznej (aktywności zapalenia błony naczyniowej oka) do 24 mg/m² co tydzień;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy w zależności od aktywności zapalenia błony naczyniowej oka. W czasie trwania badania 31,5% chorych nie stosowało kortykosteroidów miejscowo (krople), 35,2% stosowało 1 do 2 kropli, a 33,3% co najmniej 3 krople.</p> <p>Leczenie na początku badania chorych z zapaleniem błony naczyniowej: Prednizolon: 20 chorych, MTX: 47 chorych, hydroksychlorochina: 5 chorych, cyklosporyna: 10 chorych, azatopiryna: 2 chorych, leflunomid: 13 chorych, sulfasalazyna: 8 chorych;</p> <p>Leczenie na końcu badania chorych na MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka: Prednizolon: 9 chorych, MTX: 34 chorych, hydroksychlorochina: 2 chorych, cyklosporyna azatopiryna: 7 chorych, leflunomid: 9 chorych, sulfasalazyna: 4 chorych;</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zapalenie stawów (z objawami zapalenia i opuchnięciem/ stawami objętymi aktywnym zapaleniem); • poprawa aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • umiarkowana odpowiedź w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • pogorszenie aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • brak znaczącej zmiany w aktywności zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie kryteriów SUN; • profil bezpieczeństwa. 			

*15 chorych z grupy MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka i 2 chorych z grupy MIZS bez zapalenia błony naczyniowej oka nie zostało uwzględnionych w wynikach na obecność antygenu leukocytów człowieka

**1 chory z MIZS i zapaleniem błony naczyniowej oka i 3 chorych z MIZS i bez zapalenia błony naczyniowej oka nie zostało uwzględnionych w wynikach na obecność antygenu przeciwjądrowego

Trachana 2011 [75]		
METODYKA		
<p>Badanie prospektywne obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, brak dodatkowych informacji; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 5/8 Opis utraty chorych z badania: łącznie 9 (34,6%) chorych, w tym: 2 z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, 7 (26,9%) z powodu braku skuteczności; Klasyfikacja AOTM: IVA Sponsor: b/d Liczba ośrodków: 1 (Grecja); Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji 5,7 roku (zakres 6 do 62 m-cy), Analiza statystyczna: $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z opornym na leczenie MIZS leczeni w Pediatric Immunology and Rheumatology Referral Centre, Hippokration General Hospital; diagnoza MIZS potwierdzona za pomocą kryteriów ILAR; spełnianie kryteriów rejestru greckiego stowarzyszenia reumatologicznego odnośnie zasad stosowania inhibitorów TNF: brak odpowiedzi na co najmniej 3 m-ce terapii jednym DMARD z lub bez prednizolonu lub innym inhibitorem TNF; pisemna zgoda rodziców na zastosowanie inhibitorów TNF; po pierwszym roku trwania badania wprowadzono dwa dodatkowe kryteria: występowanie zapalenia błony naczyniowej oka podczas stosowania etanerceptu lub infliksymabu oraz niechęć do stosowania lub nie stosowanie się do zaleceń w zakresie terapii przy zastosowaniu etanerceptu podawanego dwa razy w tygodniu; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (ADA)	
Liczba chorych	26	
Średnia wieku w momencie rozpoczęcia terapii (zakres) [lata]	12,6 (4,2; 18)	
Liczba mężczyzn (%)	10 (38,5)*	
Średni czas trwania MIZS (SD) [lata]	7,1 (4,7)	
Średni wiek w chwili rozpoznania MIZS (SD) [lata]	5,2 (3,6)	
Typ MIZS, n (%)	Systemowy	4 (15,4)
	Skąpostawowy przetrwały	4 (15,4)
	Skąpostawowy z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów	7 (26,9)
	Wielostawowy z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym	7 (26,9)
	Wielostawowy z pozytywnym czynnikiem reumatoidalnym	1 (3,8)

Trachana 2011 [75]		
	Zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniowych	2 (7,7)
	Niesklasyfikowane	1 (3,8)
Liczba chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka (%)		6 (23,1)
Wcześniejsza terapia, n/liczba sesji	1 DMARD+prednizolon**	2/27
	2 DMARDs+ prednizolon**	15/27
	INF+/-DMARD+/-prednizolon**	6/27
	ETN+DMARD	4/27
Liczba chorych nie stosujących inhibitorów TNF przed włączeniem do badania (%)		17 (65,4)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: ADA s.c. 25 mg/m² co 2 tyg. (7 chorych zmieniło terapię na raz w tygodniu po 6 do 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii ADA, w celu utrzymania remisji);</p> <p>Leczenie wspomagające: MTX (88,9%), prednizolon* w terapii skojarzonej z DMARDs (40,7%), cyklosporyna stosowana w przypadku nietolerancji MTX (11,1%).</p> <p>Spośród 11 chorych, którzy wymagali stosowania steroidów w momencie włączenia do badania 5 zaprzestało stosowania steroidów w czasie pierwszych 6 miesięcy. Większość chorych (5 z 6), którzy nadal stosowali steroidy stosowało wcześniej inhibitory TNF, a choroba przed rozpoczęciem terapii ADA trwała przez 2,5 do 14 lat.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR 30; • odpowiedź ACR 50; • odpowiedź ACR 70; • odpowiedź ACR 90; • odpowiedź co najmniej ACR 30; • odpowiedź co najmniej ACR 50; • korzyść ze stosowania ADA; • odpowiedź na leczenie; • całkowita remisja choroby (i zakończenie stosowania ADA); • brak odpowiedzi (ACR <30); • ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza; • ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców; • ocena funkcjonowania fizycznego na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>; • liczba aktywnych stawów; • liczba stawów z ograniczeniem ruchu z występowaniem bólu i/lub tkliwości; • liczba opuchniętych stawów; • stężenie białka C-reaktywnego; • OB; • wynik w skali Larsen; • brak zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka; • zaostrzenie zapalenia błony naczyniowej oka; • zgony; • profil bezpieczeństwa. 		

*niezgodność danych z tekstu i z tabeli z wyjściową charakterystyką chorych, dane z tabeli wskazują, że mężczyzn było 12;

**dawka poniżej 0,5mg/kg/dobę ze stopniowym zmniejszaniem dawki i zakończeniem stosowania prednizolonu po 6 do 12 m-cach

Otten 2013 [68]	
METODYKA	
<p>Prospektywny, wieloośrodkowy rejestr (<i>Dutch National Arthritis and Biologicals in Children Register</i>) Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, nie przedstawiono dodatkowych informacji; Skala NOS: Dobór próby:*** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 6/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: wszyscy chorzy (100%) z systemowym MIZS zaprzestali terapii z powodu braku skuteczności lub nietolerancji, w grupie chorych z MIZS innym niż systemowe 21 (50%) chorych przerwało terapię, nie podano jednak przyczyn; Klasyfikacja AOTM: IVC Sponsor: The Dutch Board of Health Insurances (od 2003 to 2006), Pfizer BV (później Wyeth International BV, od 2007) and Abbott BV (od 2010); Liczba ośrodków: b/d Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji od zmiany terapii na drugi lek 18 miesięcy (rozstęp międzykwartylowy: 7 do 38), mediana okresu obserwacji od zmiany terapii na trzeci lek 14 miesięcy (rozstęp międzykwartylowy: 6 do 35); dla 38 chorych leczonych ADA jako drugim lekiem okres obserwacji wynosił 68 pacjento-lat; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$; Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na MIZS, którzy jako pierwszy lek biologiczny stosowali etanercept, a terapia rozpoczęła się przez 1 stycznia 2010 roku <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d 	
Dane demograficzne*	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	307 (w tym 45 leczonych ADA)
Liczba chorych z systemowym MIZS leczonych ADA	3
Liczba chorych z innym niż systemowe MIZS leczonych ADA	42
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: ADA u 38 chorych stosowana w 2 linii, u 7 chorych w 3 linii leczenia</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	

*przedstawiono jedynie podstawowe dane demograficzne, ze względu na fakt, iż dotyczą one ogólnej populacji, w ramach której tylko część chorych była leczona adalimumabem i w związku z czym w ograniczonych sposób obrazują one dane demograficzne dla chorych leczonych ADA

Zannin 2013 [72, 73]	
METODYKA	
<p>Prospektywny, wieloośrodkowy rejestr (<i>National Italian Registry</i>) w analizie uwzględniono jedynie dane dla adalimumabu</p> <p>Przydział chorych do grupy: zgodny z kryteriami włączenia, nie przedstawiono dodatkowych informacji;</p> <p>Skala NOS:</p> <p>Dobór próby:***</p> <p>Porównywalność: n/d</p> <p>Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 6/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IVC</p> <p>Sponsor: Il Volo, Association for Rheumatic Diseases in Children;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d</p> <p>Okres obserwacji: minimalnie 12 miesięcy, średnia 18 miesięcy (zakres od 12 do 36 miesięcy)</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka związanym z MIZS (MIZS zdiagnozowane za pomocą kryteriów ILAR, zapalenie błony naczyniowej oka diagnozowane za pomocą kryteriów SUN) leczeni za pomocą ADA lub INF (terapia na podstawie wystandaryzowanego protokołu) i będący pod obserwacją od stycznia 2007 roku w instytucjach reumatologicznych i oftalmologicznych we Włoszech; • Wskazaniem do rozpoczęcia terapii przy zastosowaniu inhibitorów TNF była nietolerancja lub brak odpowiedzi na co najmniej 6 miesięcy leczenia MTX i/lub cyklosporyny i/lub zależność od prednizolonu podawanego doustnie; • co najmniej 12 miesięczny okres obserwacji; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	43
Średnia wieku (SD) [lata]	8,8 (4,4)
Liczba mężczyzn (%)	8 (18,6)
Średnia wieku w momencie zdiagnozowania zapalenia stawów (SD)	3,9 (3,2)
Średnia wieku w momencie zdiagnozowania zapalenia błony naczyniowej oka (SD)	4,7 (4,2)
Średni czas od zdiagnozowania zapalenia stawów do zdiagnozowania zapalenia błony naczyniowej oka (SD) [miesiące]	18,5 (24,9)
Średni czas trwania zapalenia błony naczyniowej oka (SD)	4,1 (3,5)
Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii	9,7**
Typ MIZS, %	Przetrwały 39 (90,7)**

Zannin 2013 [72, 73]		
	Skąpostawowy z tendencją do rozszerzania się na wiele stawów	4 (9,3)**
Wcześniejsza terapia, n (%)	MTX	35 (81,4)*
	Cyklosporyna	3 (7,0)
	Zależność od kortykosteroidów	17 (39,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: ADA s.c. co 2 tygodnie w dawce 1 mg/kg (maksymalnie 40 mg). U chorych dawka była stopniowo zwiększana do maksymalnie 40 mg.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka; • nawracające zapalenie błony naczyniowej oka; • remisja zapalenia błony naczyniowej oka; • profil bezpieczeństwa. 		

*5 chorych nie tolerowało MTX jednak nie zostali uwzględnieni ponieważ okres obserwacji był bardzo krótki (poniżej 3 tygodni)

**wynik łączny dla grupy ADA i INF

12.9. Wyniki z badania *Lovell 2008*

12.9.1. Skuteczność

12.9.1.1. Otwarta faza wprowadzająca

Tabela 105.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Lovell 2008</i>	16 tyg.	Odpowiedź ACR 30	64 (74,4)	86	80 (94,1)	85
		Odpowiedź ACR 50	55 (64,0)	86	77 (90,6)	85
		Odpowiedź ACR 70	40 (46,5)	86	60 (70,6)	85
		Odpowiedź ACR 90	22 (25,6)	86	24 (28,2)	85

Źródło: opracowanie własne

Tabela 106.

Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Średnia zmiana %	N	Średnia zmiana %	N
<i>Lovell 2008</i>	16 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [skala VAS 0-100 mm]	-64%	86	-71%	85
		Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego [skala VAS 0-100 mm]	-49%	86	-59%	85
		Liczba stawów z ograniczeniem ruchów biernych [oceniało 69 stawów]	-44%	86	-65%	85
		Liczba stawów z aktywnym zapaleniem [oceniało 75 stawów]	-56%	86	-71%	85
		Ocena niepełnosprawności na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>	-34%	86	-64%	85
		Stężenie CRP [mg/dl]	-69%*	86	-72%*	85
		Liczba opuchniętych stawów [oceniało 66 stawów]	-61%	86	-75%	85
		Liczba bolesnych stawów [oceniało 75 stawów]	-42%	86	-51%	85

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Średnia zmiana %	N	Średnia zmiana %	N
		Liczba bolesnych stawów w czasie biernego ruchu [oceniano 75 stawów]	-31%	86	-66%	85
		Ocena bólu przez rodziców lub chorego	-48%	86	-60%	85

*mediana zmiany

Źródło: opracowanie własne

12.9.1.2. Faza podwójnie zaślepiona

Tabela 107.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 oraz zaostrzenia choroby w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania *Lovell 2008* (wraz z publikacją *NCT00048542*)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Lovell 2008</i>	48 tyg.	Odpowiedź ACR 30	17 (56,7)	30	9 (32,1)	28	2,76 (0,94; 8,07)	0,25 (-0,003; 0,49)	n/d	NIE
		Odpowiedź ACR 50	16 (53,3)	30	9 (32,1)	28	2,41 (0,83; 7,03)	0,21 (-0,04; 0,46)	n/d	NIE
		Odpowiedź ACR 70	14 (46,7)	30	8 (28,6)	28	2,19 (0,74; 6,50)	0,18 (-0,06; 0,43)	n/d	NIE
		Odpowiedź ACR 90	9 (30,0)	30	5 (17,9)	28	1,97 (0,57; 6,83)	0,12 (-0,10; 0,34)	n/d	NIE
<i>Lovell 2008</i> (<i>NCT00048542</i>)	20 tyg. (4 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)	Zaostrzenie choroby	3 (10,0)	30	6 (21,4)	28	0,41 (0,09; 1,82)	-0,11 (-0,30; 0,07)	n/d	NIE
	24 tyg. (8 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		5 (16,7)	30	10 (35,7)	28	-0,19 (-0,41; 0,03)	-0,19 (-0,41; 0,03)	n/d	NIE
	28 tyg. (12 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		6 (20,0)	30	11 (39,3)	28	0,39 (0,12; 1,25)	-0,19 (-0,42; 0,04)	n/d	NIE
	32 tyg. (16 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		9 (30,0)	30	15 (53,6)	28	0,37 (0,13; 1,09)	-0,24 (-0,48; 0,01)	n/d	NIE
	36 tyg. (20 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		10 (33,3)	30	15 (53,6)	28	0,43 (0,15; 1,25)	-0,20 (-0,45; 0,05)	n/d	NIE
	40 tyg. (24 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		12 (40,0)	30	17 (60,7)	28	0,43 (0,15; 1,24)	-0,21 (-0,46; 0,04)	n/d	NIE
	44 tyg. (28 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		12 (40,0)	30	19 (67,9)	28	0,32 (0,11; 0,93)	-0,28 (-0,52; -0,03)	n/d	NIE
	48 tyg. (32 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		13 (43,3)	30	20 (71,4)	28	0,31 (0,10; 0,91)	-0,28 (-0,52; -0,04)	NNT=4 (2; 25)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Tabela 108.
Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lovell 2008 (NCT00048542)	48 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [skala VAS 0-100 mm]	-52,06 (15,31)	17	-38,73 (16,66)	9	-13,33 (-26,42; -0,24)	TAK
		Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego [skala VAS 0-100 mm]	-41,53 (22,93)	17	-50,56 (18,39)	9	9,03 (-7,19; 25,25)	NIE
		Stężenie CRP [mg/dl]	-1,79 (3,31)	17	-3,91 (6)	9	2,12 (-2,10; 6,34)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 109.
Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 oraz zaostrzenia choroby w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania Lovell 2008 (wraz z publikacją NCT00048542)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Lovell 2008	48 tyg.	Odpowiedź ACR 30	24 (63,2)	38	14 (37,8)	37	2,82 (1,10; 7,18)	0,25 (0,03; 0,47)	NNT=4 (3; 34)	TAK
		Odpowiedź ACR 50	24 (63,2)	38	14 (37,8)	37	2,82 (1,10; 7,18)	0,25 (0,03; 0,47)	NNT=4 (3; 34)	TAK
		Odpowiedź ACR 70	24 (63,2)	38	10 (27,0)	37	4,63 (1,74; 12,34)	0,36 (0,15; 0,57)	NNT=3 (2; 7)	TAK
		Odpowiedź ACR 90	16 (42,1)	38	10 (27,0)	37	1,96 (0,74; 5,18)	0,15 (-0,06; 0,36)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Lovell 2008 (NCT00048542)	20 tyg. (4 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)	Zaostrzenie choroby	5 (13,2)	38	6 (16,2)	37	0,78 (0,22; 2,83)	-0,03 (-0,19; 0,13)	n/d	NIE
	24 tyg. (8 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		8 (21,1)	38	11 (29,7)	37	0,63 (0,22; 1,80)	-0,09 (-0,28; 0,11)	n/d	NIE
	28 tyg. (12 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		12 (31,6)	38	15 (40,5)	37	0,68 (0,26; 1,75)	-0,09 (-0,31; 0,13)	n/d	NIE
	32 tyg. (16 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		12 (31,6)	38	16 (43,2)	37	0,61 (0,24; 1,56)	-0,12 (-0,33; 0,10)	n/d	NIE
	36 tyg. (20 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		14 (36,8)	38	19 (51,4)	37	0,55 (0,22; 1,39)	-0,15 (-0,37; 0,08)	n/d	NIE
	40 tyg. (24 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		14 (36,8)	38	20 (54,1)	37	0,50 (0,20; 1,25)	-0,17 (-0,39; 0,05)	n/d	NIE
	44 tyg. (28 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		14 (36,8)	38	21 (56,8)	37	0,44 (0,18; 1,12)	-0,20 (-0,42; 0,02)	n/d	NIE
	48 tyg. (32 tydz. fazy podwójnie zaślepionej)		14 (36,8)	38	24 (64,9)	37	0,32 (0,12; 0,81)	-0,28 (-0,50; -0,06)	NNT=4 (2; 17)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Tabela 110.

Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania *Lovell 2008* (publikacja *NCT00048542*)

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Lovell 2008	48 tyg.	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [skala VAS 0-100 mm]	-48,5 (19,06)	24	-38,73 (25,38)	15	-9,77 (-24,71; 5,17)	NIE

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
(NCT00048542)		Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego [skala VAS 0-100 mm]	-36,42 (25,36)	24	-26,87 (21,86)	15	-9,55 (-24,56; 5,46)	NIE
		Stężenie CRP [mg/dl]	-1,71 (2,59)	24	-0,1 (1,29)	15	-1,61 (-2,83; -0,39)	TAK

Źródło: opracowanie własne

12.9.1.3. Otwarta kontynuacja

Tabela 111.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90, 100 w czasie otwartej fazy kontynuacji na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/- MTX	
			n (%)	N
<i>Lovell 2008</i>	8 tyg. otwartej kontynuacji	Odpowiedź ACR 30	117 (91,4)	128
	16 tyg. otwartej kontynuacji		118 (92,2)	128
	24 tyg. otwartej kontynuacji		116 (90,6)	128
	56 tyg. otwartej kontynuacji		114 (89,1)	128
	72 tyg. otwartej kontynuacji		114 (89,1)	128
	104 tyg. otwartej kontynuacji		114 (89,1)	128
	8 tyg. otwartej kontynuacji	Odpowiedź ACR 50	110 (85,9)	128
	16 tyg. otwartej kontynuacji		112 (87,5)	128
	24 tyg. otwartej kontynuacji		113 (88,3)	128
	56 tyg. otwartej kontynuacji		112 (87,5)	128
	72 tyg. otwartej kontynuacji		111 (86,7)	128
	104 tyg. otwartej kontynuacji		110 (85,9)	128
	8 tyg. otwartej kontynuacji	Odpowiedź ACR 70	87 (68,0)	128
	16 tyg. otwartej kontynuacji		90 (70,3)	128
	24 tyg. otwartej kontynuacji		94 (73,4)	128
	56 tyg. otwartej kontynuacji		98 (76,6)	128
	72 tyg. otwartej kontynuacji		100 (78,1)	128
	104 tyg. otwartej kontynuacji		98 (76,6)	128
	8 tyg. otwartej kontynuacji	Odpowiedź ACR 90	50 (39,1)	128
	16 tyg. otwartej kontynuacji		65 (50,8)	128
	24 tyg. otwartej kontynuacji		67 (52,3)	128
	56 tyg. otwartej kontynuacji		72 (56,3)	128
	72 tyg. otwartej kontynuacji		71 (55,5)	128
	104 tyg. otwartej kontynuacji		76 (59,4)	128
8 tyg. otwartej kontynuacji	Odpowiedź ACR 100	26 (20,3)	128	
16 tyg. otwartej kontynuacji		34 (26,6)	128	
24 tyg. otwartej kontynuacji		37 (28,9)	128	
56 tyg. otwartej kontynuacji		41 (32,0)	128	
72 tyg. otwartej kontynuacji		46 (35,9)	128	
104 tyg. otwartej kontynuacji		51 (39,8)	128	

Źródło: opracowanie własne

Tabela 112.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 w czasie otwartej fazy kontynuacji dla dawkowania BSA (ang. *body surface area*, dawkowanie było dostosowane do powierzchni ciała) na podstawie badania *Lovell 2008* (publikacja *NCT00048542*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Lovell 2008</i> (<i>NCT00048542</i>)	56 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)	Odpowiedź ACR 30	50 (90,9)	55	40 (97,6)	41
	104 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)		18 (94,7)	19	16 (94,1)	17
	56 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)	Odpowiedź ACR 50	49 (89,1)	55	40 (97,6)	41
	104 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)		16 (84,2)	19	16 (94,1)	17
	56 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)	Odpowiedź ACR 70	43 (78,2)	55	35 (85,4)	41
	104 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania BSA)		14 (73,7)	19	14 (82,4)	17

Źródło: opracowanie własne

Tabela 113.

Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 w czasie otwartej fazy kontynuacji dla dawkowania FD (ang. *fixed dose*, dawkowanie było dostosowywane do masy ciała) na podstawie badania *Lovell 2008* (publikacja *NCT00048542*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Lovell 2008</i> (<i>NCT00048542</i>)	48 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)	Odpowiedź ACR 30	47 (92,2)	51	40 (100,0)	40
	112 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		39 (95,1)	41	31 (100,0)	31
	Do 224 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		48 (87,3)	55	44 (95,7)	46

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
	48 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)	Odpowiedź ACR 50	47 (92,2)	51	39 (97,5)	40
	112 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		39 (95,1)	41	30 (96,8)	31
	Do 224 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		45 (81,8)	55	43 (93,5)	46
	48 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)	Odpowiedź ACR 70	44 (86,3)	51	38 (95,0)	40
	112 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		34 (82,9)	41	29 (93,5)	31
	Do 224 tyg. otwartej kontynuacji (dla dawkowania FD)		43 (78,2)	55	40 (87,0)	46

Źródło: opracowanie własne

12.9.2. Bezpieczeństwo

12.9.2.1. Otwarta faza wprowadzająca

Tabela 114.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
<i>Lovell 2008</i>	16 tyg.	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	447 (15,3)	29,3	422 (15,5)	27,3
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane						
<i>Lovell 2008</i>	16 tyg.	Zdarzenie związane z miejscem wstrzyknięcia	166 (5,7)	29,3	142 (5,2)	27,3
		Stłuczenia	7 (0,2)	29,3	14 (0,5)	27,3
		Zapalenie nosogardzieli	2 (0,1)	29,3	6 (0,2)	27,3

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	11 (0,4)	29,3	9 (0,3)	27,3
		Zakażenie wirusowe	8 (0,3)	29,3	9 (0,3)	27,3
		Wymioty	2 (0,1)	29,3	4 (0,2)	27,3
		Otarcie	5 (0,2)	29,3	5 (0,2)	27,3
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem						
Lovell 2008	16 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	4 (0,1)	29,3	3 (0,1)	27,3
		Ból brzucha	0	29,3	0	27,3
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0	29,3	0	27,3
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0	29,3	0	27,3
		Obecność krwi w kale	0	29,3	0	27,3
		Infekcja wywołana wirusem Herpes simplex	1 (<0,1)	29,3	0	27,3
		Infekcja wywołana wirusem Herpes zoster	0	29,3	0	27,3
		Wodogłowie	0	29,3	0	27,3
		Zaostrzenie MIZS	2 (0,1)	29,3	1 (<0,1)	27,3
		Leukopenia	0	29,3	1 (<0,1)	27,3
		Neutropenia	0	29,3	1 (<0,1)	27,3
		Zapalenie gardła	0	29,3	0	27,3
		Zapalenie płuc	1 (<0,1)	29,3	0	27,3
		Infekcje wirusowe	0	29,3	0	27,3

Źródło: opracowanie własne

Tabela 115.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>Lovell 2008</i>	16 tyg.	Zgony	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85
		Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85
		Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85
		Gruźlica	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85
		Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85
		Reakcje toczniopodobne	0 (0,0)	86	0 (0,0)	85

Źródło: opracowanie własne

12.9.2.2. Faza podwójnie zaślepiąca
Tabela 116.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie fazy podwójnie zaślepiącej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania Lovell 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	171 (11,9)	14,4	153 (14,4)	10,6
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane						
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Zdarzenie związane z miejscem wstrzyknięcia	71 (4,9)	14,4	20 (1,9)	10,6
		Słuczenia	2 (0,1)	14,4	5 (0,5)	10,6
		Zapalenie nosogardzieli	0	14,4	5 (0,5)	10,6
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (0,4)	14,4	6 (0,6)	10,6
		Zakażenie wirusowe	8 (0,6)	14,4	4 (0,4)	10,6
		Wymioty	0	14,4	1 (0,1)	10,6
		Otarcie	6 (0,4)	14,4	2 (0,2)	10,6
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem						
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	0	14,4	0	10,6
		Ból brzucha	0	14,4	0	10,6
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0	14,4	0	10,6

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0	14,4	0	10,6
		Obecność krwi w kale	0	14,4	0	10,6
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	0	14,4	0	10,6
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	0	14,4	0	10,6
		Wodogłowie	0	14,4	0	10,6
		Zaostrzenie MIZS	0	14,4	0	10,6
		Leukopenia	0	14,4	0	10,6
		Neutropenia	0	14,4	0	10,6
		Zapalenie gardła	0	14,4	0	10,6
		Zapalenie płuc	0	14,4	0	10,6
		Infekcje wirusowe	0	14,4	0	10,6

Źródło: opracowanie własne

Tabela 117.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(NCT00048542)	tyg. trwania badania)	Zaburzenia serca								
		Zapalenie osierdzia	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia w obrębie oka								
		Odwartwienie siatkówki	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia żołądka i jelit								
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Wymioty	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Ból brzucha	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Obecność krwi w kale	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Złe wchłanianie	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcje i infestacje								
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcja układu moczowego	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Infekcja wirusowa	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie szyjki macicy	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
		Uraz	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Przemieszczenie stawu	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych										
		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej										
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Przykurcz stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Młodzieńcze zapalenie stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Deformacja kolana	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieвозмоliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Osteochondroza	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Kręgoszyk	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Choroba ścięgien	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie ścięgien	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
		Wodogłowie	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia mowy	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
		Poronienie	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Samoistne poronienie	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
		Choroba dwubiegunowa	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia psychotyczne	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Powiększenie piersi	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
		Przerost migdałka gardłowego	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Skrzywienie przegrody nosowej	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Przerost migdałków	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry										
		Trądzik	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
		Poronienie indukowane	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 118.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie										
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg.	Zdarzenia niepożądane inne niż	20 (66,7)	30	20 (71,4)	28	0,80 (0,26; 2,45)	-0,05 (-0,29; 0,19)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
(NCT00048542)	(od 16 do 48 tyg. trwania badania)	ciężkie (ogółem)								
		Zaburzenia ucha i błędnika								
		Ból ucha	3 (10,0)	30	0 (0,0)	28	7,42 (0,74; 74,36)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE
		Zaburzenia w obrębie oka								
		Zapalenie spojówek	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia żołądka i jelit								
		Ból brzucha	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Wymioty	0 (0,0)	30	1 (3,6)	28	0,13 (0,003; 6,37)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
		Nudności	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zaburzenia ogólne i stawy w miejscu podania								
		Objawy grypopodobne	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Uczucie pieczenia w miejscu iniekcji	4 (13,3)	30	0 (0,0)	28	7,70 (1,03; 57,72)	0,13 (0,0006; 0,27)	7 (3; 1666)	TAK
		Rumień w miejscu iniekcji	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Ból w miejscu iniekcji	5 (16,7)	30	3 (10,7)	28	1,67 (0,36; 7,74)	0,06 (-0,12; 0,24)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu iniekcji	3 (10,0)	30	1 (3,6)	28	3,00 (0,29; 30,69)	0,06 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
		Ból	3 (10,0)	30	3 (10,7)	28	0,93 (0,17; 5,02)	-0,01 (-0,16; 0,15)	n/d	NIE
		Gorączka	1 (3,3)	30	1 (3,6)	28	0,93 (0,06; 15,63)	-0,00 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
		Zmęczenie	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia układu immunologicznego								
		Nadwrażliwości	2 (6,7)	30	0 (0,0)	28	7,16 (0,44; 117,44)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Infekcje i infestacje								
		Ostre zapalenie migdałków	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Liszajec	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Grypa	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		zapalenie nosogardzieli	0 (0,0)	30	3 (10,7)	28	0,12 (0,01; 1,17)	-0,11 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie wałów paznokciowych	2 (6,7)	30	0 (0,0)	28	7,16 (0,44; 117,44)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	30	1 (3,6)	28	0,13 (0,003; 6,37)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
		Nieżyt nosa	2 (6,7)	30	0 (0,0)	28	7,16 (0,44; 117,44)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	0 (0,0)	30	1 (3,6)	28	0,13 (0,003; 6,37)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (20,0)	30	5 (17,9)	28	1,15 (0,31; 4,29)	0,02 (-0,18; 0,22)	n/d	NIE
		Infekcja wirusowa	6 (20,0)	30	3 (10,7)	28	2,08 (0,47; 9,29)	0,09 (-0,09; 0,28)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcja ucha	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie gardła wywołane bakteriami <i>Streptococcus</i>	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie dróg moczowych	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Opryszczka wargowa	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
		Ugryzienie przez stawonoga	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Bąble/pęcherze	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Stłuczenie	2 (6,7)	30	2 (7,1)	28	0,93 (0,12; 7,08)	-0,00 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE
		Otarcie	3 (10,0)	30	1 (3,6)	28	3,00 (0,29; 30,69)	0,06 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
		Uraz	0 (0,0)	30	3 (10,7)	28	0,12 (0,01; 1,17)	-0,11 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE
		Zwichnięcie stawu	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Zwichnięcie mięśnia	2 (6,7)	30	1 (3,6)	28	1,93 (0,17; 22,53)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
		Rana/nadżerka skóry	1 (3,3)	30	0 (0,0)	28	6,91 (0,14; 349,18)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Oparzenie termiczne	0 (0,0)	30	1 (3,6)	28	0,13 (0,003; 6,37)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych										
		Podwyższony poziom trójglicerydów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból stawów	2 (6,7)	30	0 (0,0)	28	7,16 (0,44; 117,44)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Młodzieńcze zapalenie stawów	0 (0,0)	30	1 (3,6)	28	0,13 (0,003; 6,37)	-0,04 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
		Ból kończyn	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Skurcz mięśni	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie błony maziowej	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
		Brodawczak skóry	1 (3,3)	30	2 (7,1)	28	0,45 (0,04; 5,24)	-0,04 (-0,15; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
		Ból głowy	2 (6,7)	30	4 (14,3)	28	0,43 (0,07; 2,55)	-0,08 (-0,23; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
		Ból podczas miesiączkowania	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
		Astma	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Kaszel	1 (3,3)	30	1 (3,6)	28	0,93 (0,06; 15,63)	-0,002 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Alergiczny nieżyt nosa	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
		Trądzik	2 (6,7)	30	1 (3,6)	28	1,93 (0,17; 22,53)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
		Wybroczyny	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Rumień	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Świąd	0 (0,0)	30	2 (7,1)	28	0,12 (0,01; 1,99)	-0,07 (-0,18; 0,04)	n/d	NIE
		Wysypka	2 (6,7)	30	0 (0,0)	28	7,16 (0,44; 117,44)	0,07 (-0,04; 0,17)	n/d	NIE
		Kontaktowe zapalenie skóry	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 119.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania Lovell 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Reakcje toczniopodobne	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	30	0 (0,0)	28	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 120.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania Lovell 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	234 (12,8)	18,3	155 (10,3)	15
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane						
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Zdarzenie związane z miejscem wstrzyknięcia	73 (4,0)	18,3	57 (3,8)	15
		Stłuczenia	12 (0,7)	18,3	7 (0,5)	15
		Zapalenie nosogardzieli	5 (0,3)	18,3	6 (0,4)	15
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (0,3)	18,3	5 (0,3)	15
		Zakażenie wirusowe	7 (0,4)	18,3	3 (0,2)	15
		Wymioty	4 (0,2)	18,3	2 (0,1)	15
		Otarcie	10 (0,6)	18,3	1 (0,1)	15

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem						
Lovell 2008	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	0	18,3	1 (0,1)	15
		Ból brzucha	0	18,3	0	15
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0	18,3	0	15
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0	18,3	1 (0,1)	15
		Obecność krwi w kale	0	18,3	0	15
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	0	18,3	0	15
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	0	18,3	0	15
		Wodogłowie	0	18,3	0	15
		Zaostrzenie MIZS	0	18,3	0	15
		Leukopenia	0	18,3	0	15
		Neutropenia	0	18,3	0	15
		Zapalenie gardła	0	18,3	0	15
		Zapalenie płuc	0	18,3	0	15
		Infekcje wirusowe	0	18,3	0	15

Źródło: opracowanie własne

Tabela 121.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania *LoveII 2008* (publikacja *NCT00048542*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>LoveII 2008</i> (<i>NCT00048542</i>)	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (7,9)	38	2 (5,4)	37	1,50 (0,24; 9,54)	0,02 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE	
		Zaburzenia serca									
		Zapalenie osierdzia	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Zaburzenia w obrębie oka									
		Odwarstwienie siatkówki	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
		Zaburzenia żołądka i jelit									
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0 (0,0)	38	1 (2,7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE	
		Wymioty	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	
		Ból brzucha	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Obecność krwi w kale	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Złe wchłanianie	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Infekcje i infestacje									
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	
		Infekcja układu moczowego	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieвозмоżliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Infekcja wirusowa	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie szyjki macicy	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
		Uraz	1 (2,6)	38	0 (0,0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Przemieszczenie stawu	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych										
		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej										
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Przykurcz stawów	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Młodzieńcze zapalenie stawów	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Deformacja kolana	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Osteochondroza	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Kręgozmyk	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Choroba ścięgien	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie ścięgien	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
		Wodogłowie	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zaburzenia mowy	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
		Poronienie	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Samoistne poronienie	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
		Choroba dwubiegunowa	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zaburzenia psychiatryczne	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
		Powiększenie piersi	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
		Przerost migdałka gardłowego	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Skrzywienie przegrody nosowej	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Przerost migdałków	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry										
		Trądzik	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										
		Poronienie indukowane	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 122.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy podwójnie zaśleпionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie											
Lovell 2008 (NCT00048542)	32 tyg. (od 16 do 48 tyg. trwania badania)	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ogółem)	27 (71,1)	38	19 (51;4)	37	2,33 (0,90; 6,03)	0,20 (-0,02; 0,41)	n/d	NIE	
		Zaburzenia ucha i błędnika									
		Ból ucha	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Zaburzenia w obrębie oka									
		Zapalenie spojówek	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Zaburzenia żołądka i jelit									
		Ból brzucha	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Wymioty	3 (7,9)	38	2 (5;4)	37	1,50 (0,24; 9,54)	0,02 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE	
		Nudności	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE	
		Zaburzenia ogólne i stawy w miejscu podania									
		Objawy grypopodobne	0 (0,0)	38	4 (10;8)	37	0,12 (0,02; 0,89)	-0,11 (-0,22; 0,001)	n/d	NIE	
		Uczucie pieczenia w miejscu iniekcji	1 (2,6)	38	2 (5;4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE	
		Rumień w miejscu iniekcji	2 (5,3)	38	1 (2;7)	37	2,00 (0,17; 23,05)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Ból w miejscu iniekcji	7 (18,4)	38	6 (16;2)	37	1,17 (0,35; 3,87)	0,02 (-0,15; 0,19)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu iniekcji	7 (18,4)	38	1 (2;7)	37	8,13 (0,95; 69,76)	0,16 (0,02; 0,29)	7 (4; 50)	TAK
		Ból	1 (2,6)	38	1 (2;7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,001 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Gorączka	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Zmęczenie	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
		Nadwrażliwości	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
Infekcje i infestacje										
		Ostre zapalenie migdałków	1 (2,6)	38	2 (5;4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
		infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	1 (2,6)	38	2 (5;4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
		Liszajec	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Grypa	1 (2,6)	38	1 (2;7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		zapalenie nosogardzieli	5 (13,2)	38	4 (10;8)	37	1,25 (0,31; 5,07)	0,02 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
		Zapalenie wałów paznokciowych	1 (2,6)	38	0 (0;0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	1 (2,6)	38	2 (5;4)	37	0,47 (0,04; 5,45)	-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
		Nieżyt nosa	3 (7,9)	38	0 (0;0)	37	7,60 (0,77; 75,42)	0,08 (-0,02; 0,18)	n/d	NIE
		Zapalenie zatok	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Infekcja górnych dróg oddechowych	5 (13,2)	38	4 (10;8)	37	1,25 (0,31; 5,07)	0,02 (-0,12; 0,17)	n/d	NIE
		Infekcja wirusowa	6 (15,8)	38	2 (5;4)	37	3,28 (0,62; 17,44)	0,10 (-0,03; 0,24)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Infekcja ucha	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła wywołane bakteriami <i>Streptococcus</i>	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie dróg moczowych	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Opryszczka wargowa	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
		Ugryzienie przez stawonoga	1 (2,6)	38	1 (2;7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Bąble/pęcherze	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Stłuczenie	7 (18,4)	38	5 (13;5)	37	1,45 (0,41; 5,04)	0,05 (-0,12; 0,21)	n/d	NIE
		Otarcie	4 (10,5)	38	1 (2;7)	37	4,24 (0,45; 39,82)	0,08 (-0,03; 0,19)	n/d	NIE
		Uraz	2 (5,3)	38	1 (2;7)	37	2,00 (0,17; 23,05)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
		Zwichnięcie stawu	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Zwichnięcie mięśnia	0 (0,0)	38	1 (2;7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Rana/nadżerka skóry	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Oparzenie termiczne	1 (2,6)	38	3 (8;1)	37	0,31 (0,03; 3,09)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych										
		Podwyższony poziom trójglicerydów	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
		Ból stawów	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Młodzieńcze zapalenie stawów	2 (5,3)	38	1 (2;7)	37	2,00 (0,17; 23,05)	0,03 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE
		Ból kończyn	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Skurcz mięśni	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie błony maziowej	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
		Brodawczak skóry	1 (2,6)	38	0 (0;0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
		Ból głowy	2 (5,3)	38	3 (8;1)	37	0,63 (0,10; 4,00)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
		Ból podczas miesiączkowania	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
		Astma	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Kaszel	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Alergiczny nieżył nosa	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
		Trądzik	1 (2,6)	38	0 (0;0)	37	7,20 (0,14; 362,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
		Wybroczyny	2 (5,3)	38	0 (0;0)	37	7,39 (0,45; 120,51)	0,05 (-0,03; 0,14)	n/d	NIE
		Rumień	0 (0,0)	38	1 (2;7)	37	0,13 (0,003; 6,64)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Świąd	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Wysypka	1 (2,6)	38	1 (2;7)	37	0,97 (0,06; 16,15)	-0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
		Kontaktowe zapalenie skóry	0 (0,0)	38	0 (0;0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 123.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania Lovell 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Lovell 2008</i>	32 tyg. (od 16 do 48)	Zgony	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+MTX		PLC+MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	tyg. trwania badania)	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Reakcje toczniopodobne	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	38	0 (0,0)	37	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

12.9.2.3. Otwarta kontynuacja

Tabela 124.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie otwartej fazy kontynuacji na podstawie badania *Lovell 2008*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
<i>Lovell 2008</i>	104 tyg. otwartej kontynuacji	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	581 (5,7)	102,6	694 (5,4)	127,4
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane						
<i>Lovell 2008</i>	104 tyg. otwartej kontynuacji	Zdarzenie związane z miejscem wstrzyknięcia	149 (1,4)	102,6	224 (1,8)	127,4
		Słuczenia	7 (0,1)	102,6	4 (<0,1)	127,4
		Zapalenie nosogardzieli	7 (0,1)	102,6	9 (0,1)	127,4
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	42 (0,4)	102,6	32 (0,2)	127,4
		Zakażenie wirusowe	9 (0,1)	102,6	26 (0,2)	127,4
		Wymioty	4 (<0,1)	102,6	5 (<0,1)	127,4
		Otarcie	8 (0,1)	102,6	12 (0,1)	127,4
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem						
<i>Lovell 2008</i>	104 tyg. otwartej kontynuacji	Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	2 (<0,1)	102,6	7 (0,1)	127,4
		Ból brzucha	0	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	1 (<0,1)	102,6	0	127,4

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat	Liczba zdarzeń (liczba zdarzeń na pacjentorok)	Liczba pacjentolat
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0	102,6	0	127,4
		Obecność krwi w kale	0	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	0	102,6	0	127,4
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (<0,1)	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Wodogłowie	0	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Zaostrzenie MIZS	0	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Leukopenia	0	102,6	0	127,4
		Neutropenia	0	102,6	0	127,4
		Zapalenie gardła	0	102,6	1 (<0,1)	127,4
		Zapalenie płuc	0	102,6	0	127,4
		Infekcje wirusowe	0	102,6	1 (<0,1)	127,4

Źródło: opracowanie własne

Tabela 125.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania BSA na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA(BSA)+MTX			
			n (%)	N	n (%)	N		
Lovell 2008 (NCT00048542)	136 tyg. otwartej kontynuacji (dla chorych stosujących dawkowanie BSA)	Ciężkie zdarzenia niepożądane						
		Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	9 (15,8)	57	13 (18,3)	71		
		Zaburzenia serca						
		Zapalenie osierdzia	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia w obrębie oka						
		Odwartwienie siatkówki	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia żołądka i jelit						
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Wymioty	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Ból brzucha	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Obecność krwi w kale	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Złe wchłanianie	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Infekcje i infestacje						
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Infekcja układu moczowego	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	1 (1,8)	57	1 (1,4)	71		
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Infekcja wirusowa	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Zapalenie szyjki macicy	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
		Uraz	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Przemieszczenie stawu	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych						
		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej						
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	57	2 (2,8)	71		
		Przykurcz stawów	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Młodzieńcze zapalenie stawów	1 (1,8)	57	5 (7,0)	71		

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA(BSA)+MTX			
			n (%)	N	n (%)	N		
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Deformacja kolana	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Osteochondroza	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Kręgozmyk	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Choroba ścięgien	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zapalenie ścięgien	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia układu nerwowego						
		Wodogłowie	0 (0,0)	57	1 (1,4)	71		
		Zaburzenia mowy	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						
		Poronienie	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Samoistne poronienie	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia psychiczne						
		Choroba dwubiegunowa	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia psychotyczne	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
		Powiększenie piersi	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
		Przerost migdałka gardłowego	2 (3,5)	57	1 (1,4)	71		
		Skrzywienie przegrody nosowej	1 (1,8)	57	0 (0,0)	71		
		Przerost migdałków	2 (3,5)	57	1 (1,4)	71		
		Zaburzenia skóry						
		Trądzik	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		
		Procedury medyczne i chirurgiczne						
		Poronienie indukowane	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71		

Źródło: opracowanie własne

Tabela 126.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania BSA na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie						
Lovell 2008 (NCT00048542)	136 tyg. otwartej kontynuacji (dla chorych stosujących)	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ogółem)	46 (80,7)	57	62 (87,3)	71
		Zaburzenia ucha i błędnika				
		Ból ucha	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
	dawkowanie BSA)	Zaburzenia w obrębie oka				
		Zapalenie spojówek	4 (7,0)	57	0 (0,0)	71
		Zaburzenia żołądka i jelit				
		Ból brzucha	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Wymioty	3 (5,3)	57	5 (7,0)	71
		Nudności	3 (5,3)	57	9 (12,7)	71
		Ból w nadbrzuszu	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zaburzenia ogólne i stawy w miejscu podania				
		Objawy grypopodobne	1 (1,8)	57	4 (5,6)	71
		Uczucie pieczenia w miejscu iniekcji	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Rumień w miejscu iniekcji	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Ból w miejscu iniekcji	10 (17,5)	57	14 (19,7)	71
		Reakcja w miejscu iniekcji	9 (15,8)	57	8 (11,3)	71
		Ból	3 (5,3)	57	0 (0,0)	71
		Gorączka	6 (10,5)	57	4 (5,6)	71
		Zmęczenie	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwości	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Infekcje i infestacje				
		Ostre zapalenie migdałków	0 (0,0)	57	4 (5,6)	71
		infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Liszajec	5 (8,8)	57	2 (2,8)	71
		Grypa	4 (7,0)	57	2 (2,8)	71
		zapalenie nosogardzieli	4 (7,0)	57	9 (12,7)	71
		Zapalenie wałów paznokciowych	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zapalenie gardła	4 (7,0)	57	9 (12,7)	71
		Nieżyt nosa	2 (3,5)	57	4 (5,6)	71
		Zapalenie zatok	7 (12,3)	57	7 (9,9)	71
		Infekcja górnych dróg oddechowych	19 (33,3)	57	21 (29,6)	71
		Infekcja wirusowa	9 (15,8)	57	13 (18,3)	71
		Zapalenie oskrzeli	2 (3,5)	57	4 (5,6)	71
		Infekcja ucha	0 (0,0)	57	4 (5,6)	71
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zapalenie ucha środkowego	5 (8,8)	57	2 (2,8)	71
		Zapalenie gardła wywołane bakteriami <i>Streptococcus</i>	6 (10,5)	57	3 (4,2)	71

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
		Zapalenie dróg moczowych	4 (7,0)	57	5 (7,0)	71
		Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	4 (7,0)	57	3 (4,2)	71
		Opryszczka wargowa	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
		Ugryzienie przez stawonoga	2 (3,5)	57	4 (5,6)	71
		Bąble/pęcherze	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Słuczenie	3 (5,3)	57	4 (5,6)	71
		Otarcie	4 (7,0)	57	7 (9,9)	71
		Uraz	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zwichnięcie stawu	4 (7,0)	57	1 (1,4)	71
		Zwichnięcie mięśnia	4 (7,0)	57	1 (1,4)	71
		Rana/nadżerka skóry	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Oparzenie termiczne	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych						
		Podwyższony poziom trójglicerydów	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
		Ból stawów	6 (10,5)	57	5 (7,0)	71
		Młodzieńcze zapalenie stawów	3 (5,3)	57	2 (2,8)	71
		Ból kończyn	0 (0,0)	57	4 (5,6)	71
		Reumatoidalne zapalenie stawów	7 (12,3)	57	7 (9,9)	71
		Skurcz mięśni	3 (5,3)	57	1 (1,4)	71
		Zapalenie błony maziowej	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Zapalenie stawów	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
		Brodawczak skóry	3 (5,3)	57	2 (2,8)	71
Zaburzenia układu nerwowego						
		Ból głowy	8 (14,0)	57	9 (12,7)	71
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
		Ból podczas miesiączkowania	3 (5,3)	57	2 (2,8)	71
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
		Astma	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Kaszel	5 (8,8)	57	6 (8,5)	71
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	57	6 (8,5)	71
		Alergiczny nieżyt nosa	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (BSA)		ADA (BSA)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
		Trądzik	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Wybroczyny	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Rumień	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Świąd	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Wysypka	4 (7,0)	57	5 (7,0)	71
		Kontaktowe zapalenie skóry	0 (0,0)	57	5 (7,0)	71

Źródło: opracowanie własne

Tabela 127.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania FD na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (FD)		ADA(FD)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
Lovell 2008 (NCT00048542)	Do 224 tyg. otwartej kontynuacji (dla chorych stosujących dawkowanie FD)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	10 (21,3)	47	7 (11,9)	59
		Zaburzenia serca				
		Zapalenie osierdzia	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia w obrębie oka				
		Odwartwienie siatkówki	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia żołądka i jelit				
		Zapalenie żołądka i dwunastnicy	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Wymioty	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Ból brzucha	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Obecność krwi w kale	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Złe wchłanianie	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Infekcje i infestacje				
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Infekcja układu moczowego	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Odoskrzelowe zapalenie płuc	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Infekcja wywołana wirusem <i>Herpes zoster</i>	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie gardła	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Infekcja wirusowa	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie szyjki macicy	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
		Uraz	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Przemieszczenie stawu	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (FD)		ADA(FD)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
		Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych				
		Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
		Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowej i tkanki łącznej				
		Zapalenie stawów	7 (14,9)	47	4 (6,8)	59
		Przykurcz stawów	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Młodzieńcze zapalenie stawów	1 (2,1)	47	1 (1,7)	59
		Zapalenie kości i stawów	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Deformacja kolana	1 (2,1)	47	1 (1,7)	59
		Osteochondroza	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Reumatoidalne zapalenie stawów	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59
		Kręgozmyk	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Choroba ścięgien	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie ścięgien	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59
		Zaburzenia układu nerwowego				
		Wodogłowie	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia mowy	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Ciąża, połóg i okres okołoporodowy				
		Poronienie	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Samoistne poronienie	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia psychiczne				
		Choroba dwubiegunowa	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia psychotyczne	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
		Powiększenie piersi	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Przerost migdałka gardłowego	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Skrzywienie przegrody nosowej	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Przerost migdałków	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia skóry				
		Trądzik	1 (2,1)	47	0 (0,0)	59
		Procedury medyczne i chirurgiczne				
		Poronienie indukowane	0 (0,0)	47	1 (1,7)	59

Źródło: opracowanie własne

Tabela 128.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania FD na podstawie badania Lovell 2008 (publikacja NCT00048542)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (FD)		ADA (FD)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
Lovell 2008 (NCT00048542)	Do 224 tyg. otwartej kontynuacji (dla chorych stosujących dawkowanie FD)	Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie				
		Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie (ogółem)	37 (78,7)	47	54 (91,5)	59
		Zaburzenia ucha i błędnika				
		Ból ucha	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia w obrębie oka				
		Zapalenie spojówek	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia żołądka i jelit				
		Ból brzucha	4 (8,5)	47	5 (8,5)	59
		Wymioty	3 (6,4)	47	2 (3,4)	59
		Nudności	6 (12,8)	47	2 (3,4)	59
		Ból w nadbrzuszu	4 (8,5)	47	1 (1,7)	59
		Zaburzenia ogólne i stawy w miejscu podania				
		Objawy grypopodobne	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Uczucie pieczenia w miejscu iniekcji	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Rumień w miejscu iniekcji	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Ból w miejscu iniekcji	4 (8,5)	47	4 (6,8)	59
		Reakcja w miejscu iniekcji	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Ból	3 (6,4)	47	0 (0,0)	59
		Gorączka	5 (10,6)	47	2 (3,4)	59
		Zmęczenie	0 (0,0)	47	3 (5,1)	59
		Zaburzenia układu immunologicznego				
		Nadwrażliwości	3 (6,4)	47	2 (3,4)	59
		Infekcje i infestacje				
		Ostre zapalenie migdałków	0 (0,0)	47	6 (10,2)	59
		infekcja wywołana wirusem <i>Herpes simplex</i>	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Liszajec	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Grypa	5 (10,6)	47	3 (5,1)	59
		zapalenie nosogardzieli	3 (6,4)	47	7 (11,9)	59
		Zapalenie wałów paznokciowych	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie gardła	1 (2,1)	47	6 (10,2)	59
		Nieżyt nosa	4 (8,5)	47	3 (5,1)	59
		Zapalenie zatok	3 (6,4)	47	7 (11,9)	59

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (FD)		ADA (FD)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
		Infekcja górnych dróg oddechowych	13 (27,7)	47	15 (25,4)	59
		Infekcja wirusowa	8 (17,0)	47	15 (25,4)	59
		Zapalenie oskrzeli	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Infekcja ucha	3 (6,4)	47	7 (11,9)	59
		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (2,1)	47	3 (5,1)	59
		Zapalenie ucha środkowego	1 (2,1)	47	3 (5,1)	59
		Zapalenie gardła wywołane bakteriami <i>Streptococcus</i>	3 (6,4)	47	1 (1,7)	59
		Zapalenie dróg moczowych	2 (4,3)	47	5 (8,5)	59
		Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Opryszczka wargowa	0 (0,0)	47	3 (5,1)	59
		Zapalenie migdałków	2 (4,3)	47	3 (5,1)	59
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
		Ugryzienie przez stawonoga	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Bąble/pęcherze	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Stłuczenie	4 (8,5)	47	1 (1,7)	59
		Otarcie	4 (8,5)	47	2 (3,4)	59
		Uraz	4 (8,5)	47	1 (1,7)	59
		Zwichnięcie stawu	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zwichnięcie mięśnia	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Rana/nadżerka skóry	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Oparzenie termiczne	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych				
		Podwyższony poziom trójglicerydów	2 (4,3)	47	3 (5,1)	59
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
		Ból stawów	7 (14,9)	47	4 (6,8)	59
		Młodzieńcze zapalenie stawów	4 (8,5)	47	4 (6,8)	59
		Ból kończyn	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Reumatoidalne zapalenie stawów	6 (12,8)	47	7 (11,9)	59
		Skurcz mięśni	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie błony maziowej	3 (6,4)	47	0 (0,0)	59
		Zapalenie stawów	7 (14,9)	47	4 (6,8)	59
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
		Brodawczak skóry	3 (6,4)	47	2 (3,4)	59
		Zaburzenia układu nerwowego				
		Ból głowy	11 (23,4)	47	4 (6,8)	59

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA (FD)		ADA (FD)+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
		Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
		Ból podczas miesiączkowania	0 (0,0)	47	3 (5,1)	59
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
		Astma	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Kaszel	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	47	4 (6,8)	59
		Alergiczny nieżyt nosa	0 (0,0)	47	3 (5,1)	59
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
		Trądzik	2 (4,3)	47	3 (5,1)	59
		Wybroczyny	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Rumień	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Świąd	0 (0,0)	47	0 (0,0)	59
		Wysypka	6 (12,8)	47	2 (3,4)	59
		Kontaktowe zapalenie skóry	4 (8,5)	47	3 (5,1)	59

Źródło: opracowanie własne

Tabela 129.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie fazy otwartej kontynuacji, na podstawie badania Lovell 2008

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA		ADA+MTX	
			n (%)	N	n (%)	N
Lovell 2008	104 tyg. otwartej kontynuacji	Zgony	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Gruźlica	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Choroby demielinizacyjne	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71
		Reakcje toczniopodobne	0 (0,0)	57	0 (0,0)	71

Źródło: opracowanie własne

12.10. Podsumowanie wyników dla porównania pośredniego

Tabela 130.

Podsumowanie skuteczności dla porównania adalimumabu względem etanerceptu

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ADA badanej (przewaga ADA)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ADA (przewaga ETN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
ADA vs ETN								
Zaostrzenie choroby, po około 16-17 tyg. (około 4 m-cach) trwania fazy podwójnie zaślepionej	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=4,11 (0,82; 20,64)	RD= 0,29 (-0,05; 0,63)	Niska	Krytyczna
Zaostrzenie choroby, ocena dla czasu ekspozycji na interwencję, 28-30 tygodni (około 7 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=4,33 (0,80; 23,42)	RD=0,34 (0,01; 0,67)*	Niska	Krytyczna
ADA+MTX vs ETN+MTX								
Odpowiedź ACR 70 po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,70 (0,18; 2,76)	RD=-0,07 (-0,35; 0,21)	Niska	Krytyczna

*szczegółowa analiza wyników wskazała na istnienie znaczących różnic w odniesieniu do częstości występowania zaostrzeń w grupie PLC stanowiącej wspólną referencję (39% vs 81%), w związku z powyższym oraz mając na uwadze wyniki uzyskany dla OR uznano, że różnica pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 131.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu względem etanerceptu

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ADA badanej (przewaga ADA)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ADA (przewaga ETN)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
ADA vs ETN								
Zgony	n/d	n/d	n/d	n/d	Niemożliwe do obliczenia	RD=0,00 (-0,09; 0,09)	Niska	Krytyczna
ADA+MTX vs ETN+MTX								
Ciężkie zdarzenia niepożądane	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,71 (0,03; 15,28)	RD= 0,00 (-0,14; 0,14)	Niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

12.11. Skale oceny jakości badań

Tabela 132.
Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 133.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
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 PUNKTÓW		

Tabela 134.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 135.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

<p>1) <u>Ocena wystąpienia punktu końcowego</u></p> <p>a) niezależna ocena z zaślepieniem *</p> <p>b) odwołanie do dokumentacji *</p> <p>c) raportowane przez chorego</p> <p>d) nie określono</p> <p>2) <u>Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?</u></p> <p>a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *</p> <p>b) nie</p> <p>3) <u>Poprawność obserwacji kohort</u></p> <p>a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *</p> <p>b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *</p> <p>c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych</p> <p>d) nie określono</p>
--

Tabela 136.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> - badanie z randomizacją = jakość wysoka - badanie obserwacyjne = jakość niska - jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania - ważna niezgodność wyników (-1) - umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych - nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) - duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> - silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) - bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) - wykazanie zależności efektu od dawki (+1) - wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 137.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT;

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy;
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² ;
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją;
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ ;
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych;
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną;
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną;
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne);
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ ;
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵ ;
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów;
	IVD	Opis przypadku;
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów;

Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

12.12. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 138.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Desai 2006</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący problemów występujących podczas stosowania inhibitorów TNF
<i>Duckers 2010</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący leków biologicznych stosowanych w leczeniu MIZS o początku uogólnionym
<i>Gartlehner 2008</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania leków biologicznych w leczeniu MIZS. W ramach przeglądu odnaleziono 2 publikacje do badań dotyczących ADA, jednak zostały one opublikowane jedynie jako abstrakty i z powodu problemu z oceną wiarygodności nie zostały włączone do przeglądu
<i>Hasan 2006</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów TNF
<i>Horneff 2010</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący ryzyka występowania nowotworów u chorych stosujących inhibitory TNF
<i>Ilowite 2008</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący nowych wyników badań dotyczących zastosowania terapii biologicznych w leczeniu MIZS
<i>McMahan 2012</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Skrócony opis wyników przeglądu <i>Kemper 2011</i>
<i>Martini 2006</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii obecnie stosowanych oraz nowych możliwości leczenia MIZS
<i>Ramos-Casals 2007</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny w którym zidentyfikowano 233 przypadki występowania schorzeń autoimmunologicznych wtórnych do zastosowania inhibitorów TNF, sposób prezentacji danych nie umożliwia jednak wyodrębnienia tych dla chorych z MIZS, u których stosowano adalimumab
<i>Toussirot 2007</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący infekcji występujących u chorych na choroby reumatyczne stosujący inhibitory TNF
<i>Tristano 2010</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący częstości występowania powikłań neurologicznych związanych z zastosowaniem inhibitorów TNF, w przeglądzie nie odnaleziono danych dla ADA stosowanego w MIZS

Źródło: opracowanie własne

Tabela 139.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Anink 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie danych z Duńskiego rejestru dotyczące porównania charakterystyk chorych leczonych ADA i ETN, oraz czynników wpływających na wybór określonej terapii
<i>Bader-Meunier 2010</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący tolerancji leków biologicznych przez dzieci

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Burmester 2009 [101]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań dotyczące bezpieczeństwa ADA, nie będące przeglądem systematycznym, nie wskazano z jakich publikacji wykorzystano dane
Burmester 2013 [102]	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań dotyczące bezpieczeństwa ADA, nie będące przeglądem systematycznym, nie wskazano z jakich publikacji wykorzystano dane
da Silva 2010 [103]	Niewłaściwa metodyka	Prospektywne badanie jednoramienne dotyczące oceny wpływu inhibitorów TNF na metabolizm glukozy, spośród 62 chorych uczestniczących w badaniu u 7 zdiagnozowano MIZS. U chorych stosowano adalimumab, etanercept lub infliksymab. Nie przedstawiono wyników w podziale na rodzaj stosowanych leków, ani populację
de Moraes 2010 [104]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne dotyczące działań niepożądanych występujących natychmiast po podaniu inhibitora TNF. W badaniu uczestniczyło 242 chorych z czego 27 ze zdiagnozowanym MIZS. U chorych stosowano adalimumab, etanercept lub infliksymab. Nie przedstawiono wyników w podziale na rodzaj stosowanych leków, ani populację
Kilic 2012 [105]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne jednoramienne, dotyczące częstości występowania gruźlicy u chorych stosujących leki biologiczne (adalimumab, etanercept, infliksymab). Wyniki nie zostały przedstawione w sposób umożliwiający wyodrębnienie danych dla adalimumabu
Sevcic 2011 [106]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne (rejestr) w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF (adalimumab i etanercept) u chorych na MIZS. Sposób przedstawienia danych uniemożliwia wyodrębnienie tych dotyczących adalimumabu
Diaz-Llopis 2012 [107]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu tylko około 30% z MIZS, nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych
Simonini 2011 [108]	Niewłaściwa metodyka	Nierandomizowane badanie, w którym porównywano ADA vs INF, nie spełnia kryteriów włączenia do analizy ze względu na komparator, ani do porównania pośredniego ze względu na metodykę
Berthelot 2010 [109]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, włączano chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatiami i MIZS (dla MIZS włączono tylko dorosłych chorych), brak wyników dla ADA w populacji docelowej
Marvillet 2009 [110]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne opisujące populację chorych z MIZS i zapaleniem błony naczyniowej oka, tylko 2 chorych stosowało ADA
Katsicas 2009 [111]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dotyczące 6 chorych

Źródło: opracowanie własne

Tabela 140.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Publikacje analizowane na podstawie pełnych tekstów do porównania przez wspólną referencję		
<i>Mori 2011</i> [112]	Niewłaściwy komparator	W publikacji przedstawiono wyniki 3 badań, w pierwszym z nich stosowano ETN w dawce 0,4 mg, w drugim chorzy którzy ukończyli pierwsze badanie stosowali ETN w tej samej dawce lub zmniejszono dawkę do 0,2 mg, w trzecim badaniu oceniano skuteczność dawki 0,2 u chorych nie stosujących wcześniej ETN
<i>Lovell 2008b</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Lovell 2000</i> , otwarta kontynuacja, w której oceniano wyniki dla ETN po 8 latach
<i>Smith 2005</i> [114]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy w wieku od 2 do 18 lat, oprócz MIZS u wszystkich chorych kryterium włączenia była obecność zapalenia błony naczyniowej oka, co nie jest zgodne z populacją uczestniczącą w badaniu <i>Lovell 2008</i>
<i>Lovell 2003</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>Lovell 2000</i> , otwarta kontynuacja, w której oceniano wyniki dla ETN po 2,3 roku
<i>Martini 2001</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł redakcyjny
<i>Lovell 2006</i> [117]	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>Lovell 2000</i> , otwarta kontynuacja, w której oceniano wyniki dla ETN po co najmniej 4 latach
Publikacje analizowane na podstawie pełnych tekstów do zestawienia badań jednoramiennych		
<i>Aggarwal 2009</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 48,9 (SD 17,3) lat, chorzy na różne schorzenia, brak wyniku w podziale na grupy wiekowe dla MIZS
<i>Aikawa 2009</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Anink 2013b</i> [120]	Niewłaściwa populacja	Terapia inhibitorami TNF rozpoczynana najwcześniej w wieku 8,5 lat
<i>Berthelot 2010</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek w momencie rozpoczynania udziału w badaniu 38,5 (SD 17) lat
<i>Billiau 2010</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane z grupą kontrolną, w którym oceniano zastosowanie ETN+MTX względem MTX
<i>Bracaglia 2012</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Jednoramienne badanie retrospektywne (obserwacyjne)
<i>Braun-Moscovici 2008</i> [124]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli tylko dorośli chorzy
<i>Brunner 2001</i> [125]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek podczas oceny 10,6 (SD 5,6) nie przedstawiono wyników dla grup wiekowych
<i>Cai 2013</i> [126]	Niewłaściwa populacja	Wiek w momencie włączenia do badania co najmniej 4,2 lat
<i>de Moraes 2010</i> [127]	Niewłaściwa populacja	Wyniki wyłącznie dla dorosłych chorych
<i>Diak 2010</i> [128]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie oceniano wyników dla ETN u dzieci w wieku 2-4 lat

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Foeldvari 2007 [129]	Niewłaściwa populacja	Podano jedynie informację że średni wiek wynosił 12,5 lat
Gerloni 2008 [130]	Niewłaściwa populacja	Średnia wiek 13,7 (SD 9,0) (zakres 1,9 ; 49,8) nie przedstawiono wyników dla grup wiekowych
Giannini 2010 [131]	Niewłaściwa metodyka	Dane z rejestru
Giannini 2009 [132]	Niewłaściwa metodyka	Dane z rejestru
Graham 2005 [133]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 11,1 lat, zakres 5,2 do 15,7 lat
Haapasaari 2002 [134]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 9,6 lat (zakres 3; 15) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Halbig 2009 [135]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek około 10 lat, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Horneff 2011 [136]	Niewłaściwa metodyka	Opis 5 przypadków
Horneff 2009 [137]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek około 13 lat, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Horneff 2004 [138]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o wieku chorych
Kietz 2002 [139]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy w wieku 2 do 4 lat
Kietz 2001 [140]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 13,3 lat (zakres 6; 20)
Kimura 2005 [141]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 9,44 (SD 5,04; zakres 0,58; 23,67) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Kuo 2011 [142]	Niewłaściwa populacja	Minimalny wiek, w którym chorzy rozpoczęli stosowanie ETN 4 lata i 8 miesięcy
Lahdenne 2003 [143]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 10,2 lat, zakres 3,3 do 16,3, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Lee 2002 [144]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 43,5 lat (zakres 11; 78)
Lurati 2006 [145]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 12,8 lat (zakres 2; 32,9), wyniki tylko w podziale na grupy wiekowe poniżej i powyżej 16 lat
Marvillet 2009 [146]	Niewłaściwa metodyka	9 chorych leczonych ETN, brak wyników w podziale na stosowane terapie
Masi 2009 [147]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 9,7 (SD 2,6), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
McCroskery 2010 [148]	Niewłaściwa populacja	Tylko 1 chory w wieku 4 lat, pozostali chorzy uczestniczący w badaniu byli starsi
Nielsen 2008 [149]	Niewłaściwa populacja	Choroba zdiagnozowana w wieku średnia 2,9 (IQR 2,2; 4,3), czas trwania choroby 4,4 lata (IRQ 2,6; 7,0) na podstawie czego można wnioskować, że chorzy uczestniczący w badaniu mieli powyżej 4 lat w momencie włączenia do badania
Otten 2011 [150]	Niewłaściwa populacja	Minimalny wiek, w którym chorzy rozpoczęli stosowanie ETN wynosił 9 lat
Otten 2011b [151]	Niewłaściwa populacja	Wiek w momencie diagnozy choroby około 11 lat, brak wyników w podziale na grupy wiekowe
Otten 2010 [152]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku w momencie rozpoznania choroby 5,8 lat (IQR 3,0; 10,0) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Papsdorf 2011 [153]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 12,5 (SD 5) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Postepski 2012 [154]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o wieku chorych
Prince 2009 [156]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 11,2 nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Prince 2010 [157]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł w języku holenderskim
Prince 2010b [158]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 11,9 nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Prince 2009b [159]	Niewłaściwa metodyka	List edytorski
Prince 2007 [160]	Niewłaściwa populacja	Chorzy w wieku co najmniej 8,5 lat
Quartier 2003 [161]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 12,2 lat (zakres 4; 22), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Reiff 2001 [162]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek 7,5 lat (zakres 3; 12), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Remesal 2010 [163]	Niewłaściwa metodyka	List edytorski
Robinson 2003 [164]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek w momencie rozpoczynania terapii ETN 11,0 lat (SD 5,0, zakres 3; 20), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Russo 2009 [165]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 9 (IQR 5; 13), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Russo 2002 [166]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku 9,3 (SD 4,2), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Rybar 2008 [167]	Niewłaściwa metodyka	Chorzy z różnym schorzeniami, mediana wieku 39 lat, nie przedstawiono wyników w podgrupach ze względu na wiek w populacji chorych z MIZS
Saurenmann 2006 [168]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 12 chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka, część leczona ETN, nie można jednak określić ilu chorych było leczonych ETN
Schmeling 2007 [169]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o wieku chorych
Schmeling 2003 [170]	Niewłaściwa populacja	Minimalny wiek chorych uczestniczących w badaniu 6 lat
Schmeling 2005 [171]	Niewłaściwa populacja	Minimalny wiek uczestników badania 6 lat
Sevcic 2011 [172]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek w momencie rozpoczęcia stosowania terapii biologicznej 10,0 (SD 3,4) lat, nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Solari 2013 [173]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii ETN 9,9 (zakres 6,7; 14,3), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Southwood 2011 [174]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii ETN 12,0 lat (zakres 2; 21), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Sulpice 2009 [175]	Niewłaściwa populacja	Zakres wieku uczestników badania 8 do 16,5 lat
Trachana 2013 [176]	Niewłaściwa populacja	Mediana wieku podczas pierwszej dawki ETN 10,6 (IQR 6,12; 13,8) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Tynjala 2006 [177]	Niewłaściwa populacja	Wiek, w którym rozpoczynano terapię biologiczną, 9,9 (zakres 3,0; 14,7) oraz 8,9 (4; 7; 14,5) nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Tynjala 2007 [178]	Niewłaściwa populacja	Wiek, w którym rozpoczynano terapię biologiczną 9,8 (zakres 3,3; 15,8) oraz 10,3 (zakres 3; 15,9), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Tynjala 2009 [179]	Niewłaściwa populacja	Średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi 10,1 (zakres 2,2; 15,9), nie przedstawiono wyników w podziale na grupy wiekowe
Tzaribachev 2008 [180]	Niewłaściwa metodyka	Dane z niemieckiego rejestru dla 25 chorych poniżej 4 r.ż. z MIZS
van Dijken 2011 [181]	Niewłaściwa populacja	Tylko 2 chorych w wieku od 2 do 4 lat
Vojvodich 2007 [182]	Niewłaściwa populacja	Wyniki dla każdego chorego oddzielnie, jednak tylko 2 chorych w wieku poniżej 4 lat
Zelster 2001 [183]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o wieku chorych
Žuber 2011 [184]	Niewłaściwa populacja	Zakres wieku uczestników 3,5 do 18,0 lat brak wyników w podziale na grupy wiekowe

Źródło: opracowanie własne

13. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja MIZS według ILAR (Edmonton, 2001)	21
Tabela 2. Charakterystyka postaci MIZS	22
Tabela 3. Stopnie wydolności czynnościowej według skali Goftona.....	22
Tabela 4. Liczba hospitalizacji spowodowanych młodzieńczym zapaleniem stawów na podstawie statystyki JGP za 2012 rok dla grupy H87 – Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej	24
Tabela 5. Objawy w podziale na postaci MIZS	31
Tabela 6. Niekorzystne czynniki rokownicze w podziale na grupy terapeutyczne według ACR.....	34
Tabela 7. Leki stosowane w leczeniu MIZS	36
Tabela 8. Podsumowanie wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia MIZS ...	40
Tabela 9. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).....	51
Tabela 10. Wytyczne polskie dotyczące zastosowania terapii biologicznej w leczeniu MIZS.....	56
Tabela 11. Dawkowanie adalimumabu w mililitrach (ml), w zależności od wzrostu i masy ciała u dzieci z wielostawowym MIZS.....	66
Tabela 12. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych.....	76
Tabela 13. Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	77
Tabela 14. Mała liczba płytek krwi	77

Tabela 15. Ceny refundowanego preparatu adalimumabu na podstawie <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.</i>	80
Tabela 16. Ceny refundowanego preparatu etanerceptu na podstawie <i>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.</i>	81
Tabela 17. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	101
Tabela 18. Wyniki i wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych.	105
Tabela 19. Wyniki i wnioski na podstawie przeglądu <i>Kemper 2011</i>	106
Tabela 20. Ocena homogeniczności badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	112
Tabela 21. Ocena homogeniczności badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	116
Tabela 22. Ocena homogeniczności badań <i>Kingsbury 2012</i> i <i>Horneff 2013</i>	120
Tabela 23. Definicje zaostrzenia choroby w badaniach <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i> ...	123
Tabela 24. Częstość występowania zaostrzenia choroby, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, po około 16-17 tyg. (około 4 m-cach) trwania fazy podwójnie zaślepionej, na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	124
Tabela 25. Częstość występowania zaostrzenia choroby, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, ocena dla czasu ekspozycji na interwencję, 28-30 tygodni (około 7 m-cy) na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	126
Tabela 26. Sposób definiowania odpowiedzi ACR 70 w badaniach <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	127

Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	128
Tabela 28. Sposób definiowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 w badaniach <i>Kingsbury 2012</i> i <i>Horneff 2013</i>	129
Tabela 29. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	129
Tabela 30. Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	130
Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	130
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) oraz <i>Horneff 2013</i>	130
Tabela 33. Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniu <i>Imagawa 2012</i>	132
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	132
Tabela 35. Zmiana wyniku dla kluczowych 6 zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	133
Tabela 36. Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniach <i>Kingsbury 2012</i> , <i>Imagawa 2012</i> , <i>Magli 2013</i>	135

Tabela 37. Zmiana wyniku w skali CHQ-PF50 na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> (raport <i>EMA 2013</i>) – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat.....	137
Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> oraz <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>)	138
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> , <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>), <i>Magli 2013</i>	139
Tabela 40. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> oraz <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>)	140
Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi ACR 90 na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> oraz <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>)	141
Tabela 42. Zmiana wyniku dla kluczowych 6 zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat .	142
Tabela 43. Zmiana wyniku dla innych* zmiennych oceniających aktywność choroby na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat.....	143
Tabela 44. Częstość występowania braku objawów zapalenia stawów, stabilnego zapalenia stawów oraz pogorszenia zapalenia stawów [^] na podstawie badania <i>Magli 2013</i>	144
Tabela 45. Częstość występowania ustąpienia, stabilizacji oraz pogorszenia, nawrotów i poprawy zapalenia przedniej komory oka na podstawie badania <i>Magli 2013</i>	144

Tabela 46. Zmiana liczby zaostrzeń i nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie badania <i>Magli 2013</i>	145
Tabela 47. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku na podstawie badania <i>Magli 2013</i>	146
Tabela 48. Sposób oceny i definiowania punktów końcowych w badaniach <i>Trachana 2011, Tynjala 2008, Kotaniemi 2011</i>	148
Tabela 49. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30 na podstawie badań <i>Trachana 2011 i Tynjala 2008</i>	150
Tabela 50. Częstość występowania odpowiedzi ACR 50 na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	151
Tabela 51. Częstość występowania odpowiedzi ACR 70 na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	152
Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi co najmniej ACR 30 lub co najmniej 50 na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	153
Tabela 53. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie (brak definicji) na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	153
Tabela 54. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako: nieaktywne zapalenie stawów oraz poziom OB i CRP w normie na podstawie badania <i>Tynjala 2008</i>	154
Tabela 55. Częstość występowania pełnej odpowiedzi na terapię, poprawy zapalenia stawów oraz braku zmian w zapaleniu stawów oraz szybkiego początku występowania odpowiedzi na leczenie* na podstawie badania <i>Biestler 2007</i>	154
Tabela 56. Częstość występowania braku aktywności choroby ocenianej za pomocą metody „śledzenia” komórek na podstawie badania <i>Tynjala 2008</i>	155

Tabela 57. Częstość występowania całkowitej remisji choroby na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	156
Tabela 58. Częstość występowania braku odpowiedzi na leczenie (odpowiedź ACR <30) na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	156
Tabela 59. Zmiana wyniku dla zmiennych na podstawie których oceniana jest odpowiedź na leczenie na podstawie badań <i>Trachana 2011</i> i <i>Tynjala 2008</i>	157
Tabela 60. Częstość występowania aktywnego zapalenia stawów na podstawie badania <i>Kotaniemi 2011</i>	159
Tabela 61. Zmiana wyniku w skali Larsen na podstawie badania <i>Trachana 2011</i> ..	160
Tabela 62. Częstość występowania poprawy, pogorszenia lub braku zmiany w zakresie objawów związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka na podstawie badań <i>Tynjala 2008</i> , <i>Kotaniemi 2011</i> , <i>Trachana 2011</i> , <i>Biester 2007</i>	161
Tabela 63. Zmiana liczby zaostrzeń zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie badania <i>Tynjala 2008</i>	163
Tabela 64. Sposób oceny i definicje punktów końcowych w rejestrze <i>Zannin 2013</i>	164
Tabela 65. Zmiany przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka na podstawie rejestru <i>Zannin 2013</i>	164
Tabela 66. Częstość występowania zgonów, porównanie pośrednie dla porównania ADA vs ETN, na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Lovell 2000</i>	166
Tabela 67. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, porównanie pośrednie dla porównania ADA+MTX vs ETN+MTX, po 48 tyg. w badaniu dla ADA+MTX i około 52 tyg. dla ETN+MTX na podstawie badań <i>Lovell 2008</i> i <i>Wallace 2012</i>	167

Tabela 68. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	168
Tabela 69. Częstość występowania infekcji na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	169
Tabela 70. Częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	169
Tabela 71. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Imagawa 2012</i>	170
Tabela 72. Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na 100 pacjentolat na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat	171
Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> i <i>Kingsbury 2012</i>	172
Tabela 74. Częstość występowania infekcji na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> i <i>Kingsbury 2012</i>	173
Tabela 75. Częstość występowania innych niż infekcje zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> i <i>Kingsbury 2012</i> (wraz z danymi z raportu <i>EMA 2013</i>) i <i>Magli 2013</i>	175
Tabela 76. Częstość występowania zgonów na podstawie badań <i>Imagawa 2012</i> i <i>Kingsbury 2012</i>	178
Tabela 77. Zmiana wzrostu na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat.....	178
Tabela 78. Zmiana masy ciała na podstawie badania <i>Kingsbury 2012</i> – wyniki dla subpopulacji chorych w wieku 2 do 4 lat.....	179
Tabela 79. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wyniki ogółem) na podstawie badań <i>Trachana 2011</i> i <i>Tynjala 2008</i>	180

Tabela 80. Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na 100 pacjentolat na podstawie badania	181
Tabela 81. Liczba zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadającej na pacjentorok na podstawie badania <i>Tynjala 2008</i>	181
Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w podziale na kategorie zaburzeń na podstawie badań <i>Trachana 2011, Tynjala 2008, Kotaniemi 2011, Biester 2007</i>	183
Tabela 83. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Trachana 2011</i>	185
Tabela 84. Liczba zdarzeń niepożądanych przypadająca na pacjentorok na podstawie rejestru <i>Otten 2013</i>	186
Tabela 85. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu na podstawie rejestru <i>Zannin 2013</i>	186
Tabela 86. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie rejestru <i>Zannin 2013</i>	187
Tabela 87. Liczba działań niepożądanych przypadająca na 100 pacjentolat na podstawie rejestru <i>Zannin 2013</i>	188
Tabela 88. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	190
Tabela 89. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania adalimumabu	193
Tabela 90. Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem 4 lub mniej stawów w wywiadzie	210
Tabela 91. Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem co najmniej 5 stawów	210

Tabela 92. Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych	211
Tabela 93. Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z uogólnionym zapaleniem stawów z aktywnymi cechami zapalenia uogólnionego (bez aktywnego zapalenia stawów).....	211
Tabela 94. Niekorzystne czynniki rokownicze i aktywność choroby u chorych z uogólnionym zapaleniem stawów z aktywnym zapaleniem stawów (bez cech aktywnego zapalenia uogólnionego)	212
Tabela 95. <i>Program lekowy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 06, M 08)</i>	213
Tabela 96 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej	221
Tabela 97. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.</i>	223
Tabela 98. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	225
Tabela 99. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	225
Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap.....	226
Tabela 101. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	226
Tabela 102. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	227
Tabela 103. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	227

Tabela 104. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	228
Tabela 105. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	266
Tabela 106. Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	266
Tabela 107. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 oraz zaostrzenia choroby w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (wraz z publikacją <i>NCT00048542</i>)	268
Tabela 108. Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>)	269
Tabela 109. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 i 90 oraz zaostrzenia choroby w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (wraz z publikacją <i>NCT00048542</i>)	269
Tabela 110. Zmiana wyniku dla podstawowych parametrów na podstawie, których oceniana jest odpowiedź na terapię, dane dla fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>)	270
Tabela 111. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70, 90, 100 w czasie otwartej fazy kontynuacji na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	272
Tabela 112. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 w czasie otwartej fazy kontynuacji dla dawkowania BSA (ang. <i>body surface</i>	

area, dawkowanie było dostosowane do powierzchni ciała) na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	273
Tabela 113. Częstość występowania odpowiedzi ACR 30, 50, 70 w czasie otwartej fazy kontynuacji dla dawkowania FD (ang. <i>fixed dose</i> , dawkowanie było dostosowywane do masy ciała) na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	273
Tabela 114. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	274
Tabela 115. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie otwartej fazy wprowadzającej na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	276
Tabela 116. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	277
Tabela 117. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	278
Tabela 118. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	282
Tabela 119. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA vs PLC na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	287

Tabela 120. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	288
Tabela 121. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	290
Tabela 122. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	294
Tabela 123. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie fazy podwójnie zaślepionej, porównanie ADA+MTX vs PLC+MTX na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	298
Tabela 124. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem liczby zdarzeń przypadających na pacjentorok, w czasie otwartej fazy kontynuacji na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	300
Tabela 125. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania BSA na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	302
Tabela 126. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania BSA na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	303
Tabela 127. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania FD na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>).....	306

Tabela 128. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie w czasie fazy otwartej kontynuacji, dla dawkowania FD na podstawie badania <i>Lovell 2008</i> (publikacja <i>NCT00048542</i>)	308
Tabela 129. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych niezaklasyfikowanych jako najczęściej raportowane ani ciężkie oraz zgonów w czasie fazy otwartej kontynuacji, na podstawie badania <i>Lovell 2008</i>	310
Tabela 130. Podsumowanie skuteczności dla porównania adalimumabu względem etanerceptu.....	311
Tabela 131. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania adalimumabu względem etanerceptu.....	312
Tabela 132. Kryteria Cook'a	313
Tabela 133. Ocena jakości danych wg skali Jadad	313
Tabela 134. Ocena jakości danych wg skali NICE	313
Tabela 135. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych.....	314
Tabela 136. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	315
Tabela 137. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	315
Tabela 138. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	317
Tabela 139. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	317
Tabela 140. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap	319

14. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji
włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....87
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji
włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....94
- Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji
włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....99

15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 16/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil (hydroxychloroquine), tabletki 200 mg we wskazaniu: twardzina układowa*, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/005/REK/RP_16_2013_PLAQUENIL_twardzina.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie* http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/RP_92_2011_rzs_usuniecie.pdf (data dostępu: 26.05.2013);
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. 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* http://rezasta.net/wp-content/uploads/2012/03/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego* http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/Stanowisko_RK_AOTM_109_2011_pz_RZS_MIZS_kwalifikacja.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w*

dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-

RZS_MIZS_usuniecie/Stanowisko_RK_AOTM_108_2011_pz_RZS_MIZS_usuniecie.pdf (data dostępu: 26.05.2013)

6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
7. All Wales Medicine Strategy Group: *Final Appraisal Recommendation, nr 0812: Adalimumab (Humira®)*, March 2012, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/FAR%20adalimumab%20\(Humira\)%20website.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/FAR%20adalimumab%20(Humira)%20website.pdf) (data dostępu: 26.05.2013)
8. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., i.in., *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*, 2011, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 April ; 63(4): 465–482
9. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, *Standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis*, 2009 <https://www.bspar.org.uk/DocStore/FileLibrary/PDFs/BSPAR%20Standards%20of%20Care%20for%20Juvenile%20Idiopathic%20Arthritis.pdf> (data dostępu 29.05.2013r.)
10. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC Final recommendation and reason of recommendation, Abatacept, Orencia*, April 22, 2009, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Orencia_Final_April%2024_2009.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
11. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC Final recommendation, Tocilizumab, Actemra*, July 19, 2012 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-sJIA_July-23-12_e.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®*
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®*
15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®*
16. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med*. 1997 Mar 1;126(5):376-80

17. Dueckers G., Guellac N., Arbogast M., *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, Clinical Immunology 2012, 142, 176–193
18. Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik demograficzny*, Warszawa 2012.
19. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
20. Haute Autorité de Santé, *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ENBREL 25 mg, poudre pour solution injectable B/4 flacons, ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/4 flacons et 4 seringues, ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue pré-remplie B/4 seringues pré-remplies et 8 tampons alcoolisés, ENBREL 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique B/4 flacons, ENBREL 50 mg, poudre pour solution injectable B/4 flacons, ENBREL 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable B/4 flacons et 4 seringues, ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue pré-remplie B/4 seringues pré-remplies et 8 tampons alcoolisés, ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli B/4 stylos pré-remplis*, 11 avril 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/enbrel_11042012_avis_ct12025.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
21. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 9 May 2012 ROACTEMRA 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion*, 9 May 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/roactemra_ct_11877.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
22. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe B/2 x 0.8 ml pre-filled glass syringes with 2 alcohol wipes, HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen B/2 x 0.8 ml pens with 2 alcohol wipes*, 24 June 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/humira_ct_6542.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
23. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled syringe B/2x 0.8 ml pre-filled glass syringes with 2 alcohol wipes, HUMIRA 40 mg, solution for injection in pre-filled pen B/2x 0.8 ml pens with 2 alcohol wipes*, 21 september 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/humira_ct_10819_9855.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
24. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, ORENCIA 250 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes*, 05 January 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/orencia_ct_10819_9855.pdf

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/orencia_ct_8640.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
25. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, ORENCIA 250 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes*, 05 January 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/orencia_ct_8640.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
26. Haute Autorité de Santé, *TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, ROACTEMRA 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion*, 9 May 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/roactemra_ct_11877.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
27. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org
28. Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Klinika o Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, *Odpowiedź na pismo z dnia 13.01.2013 (nr CF/DSOZ/2013/076/0029/4/00956/BOS)*, 25.02.2013.
29. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
30. Kelly A., Ramanan A., *Zasady farmakologicznego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (The principles of pharmacological treatment of juvenile idiopathic arthritis)*, tłum. dr med. Katarzyna Pawińska-Wąsikowska, Medycyna Praktyczna Pediatria 2012/04.
31. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym*. Załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 3/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2011 roku.
32. Medycyna Praktyczna, *Leflunomid (Opis profesjonalny)*, http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4321 (data dostępu: 26.05.2013r.)
33. *Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10* http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70 (data dostępu 06.06.2013 r.).
34. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyka JGP, Katalog: H - Choroby układu mięśniowo-szkieletowego*, 2012, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=gNYCQlnGkus%3d> (data dostępu 03.06.2012r)

35. National Institute for Health and Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance No. 35, *Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, March 2002, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11446/32321/32321.pdf> (data dostępu: 26.05.2013)
36. National Institute for Health and Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance No. 238, *Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis*, December 2011, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13627/57489/57489.pdf> (data dostępu: 26.05.2013)
37. North East Treatment Advisory Group, Treatment Appraisal: Decision Summary, *Tocilizumab (RoActemra®) for juvenile idiopathic arthritis (JIA)*, 3th July 2010, http://www.netag.nhs.uk/files/recommendations/NETAG%20decision%20summary%20notice%20-%20Tocilizumab%20_RoActemra_%20for%20juvenile%20arthritis.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
38. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*
39. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*
40. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, *PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: ADALIMUMAB, injection, 20 mg in 0.4 mL, 40 mg in 0.8 mL, prefilled syringe, Humira®*, March 2010 [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4564E52400FFE C0CA25774C0009EC12/\\$File/Adalimumab%20V2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4564E52400FFE C0CA25774C0009EC12/$File/Adalimumab%20V2.pdf) (data dostępu: 26.05.2013)
41. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee; *PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Abatacept, powder for I.V. infusion, 250 mg, Orencia®*, July 2011, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FF67269245371F41CA25793B0015BCE9/\\$File/Abatacept%20ORENCIA%20Bristol-Myers%20Squibb%20PSD%206-1%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/FF67269245371F41CA25793B0015BCE9/$File/Abatacept%20ORENCIA%20Bristol-Myers%20Squibb%20PSD%206-1%202011-07%20FINAL.pdf) (data dostępu: 26.05.2013r.)
42. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee; *PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Tocilizumab, concentrate for injection, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra®*, November 2011,

- [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) (data dostępu: 26.05.2013r.)
43. Pharmindex, *Kody ATC*, <http://pharmindex.pl/index.php/page,News.NewsList> (data dostępu: 26.05.2013r.)
44. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011)
45. *Protokół Nr 42 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 1 sierpnia 2012 roku*, http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_42.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
46. *Protokół Nr 54 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 24 lipca 2013 roku*, http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_54.pdf (data dostępu: 26.05.2013r.)
47. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_pr_eop.pdf (data dostępu 28.06.2013r.)
48. Romicka A., *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*, *Przewodnik Lekarza* 2001, 4, 12, 35-38.
49. Romicka A., Rostropowicz-Denisiewicz K., *Zarys reumatologii wieku rozwojowego*, 2010.
50. *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*
51. Rutkowska-Sak L., Tuskiewicz-Misztal E., Brózik H. i in. *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.
52. Scottish Medicines Consortium, *Abatacept (Orencia®), 250mg powder for concentrate for solution for injection (No: 618/10)*

- http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abatacept_Orencia_ABBREVIATED_FINAL_October_2011_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
53. Scottish Medicines Consortium, *Adalimumab (Humira®), 40mg solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8ml solution for injection vial for paediatric use*, 07 October 2011, (No: 738/11) http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_ABBREVIATED_FINAL_October_2011_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013);
54. Scottish Medicines Consortium, *Adalimumab 40mg solution for injection (Humira®)* (No: 533/09), January 2009, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/adalimumab_Humira_Abbreviated_FINAL_January_2009_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
55. Scottish Medicines Consortium, *Etanercept 10mg and 25mg powder and sterile water for solution for injection for paediatric use (Enbrel®) Pfizer Ltd* (No: 782/12), 06 April 2012, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/etanercept_Enbrel_JIA_ABBREVIATED_FINAL_April_2012_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
56. Scottish Medicines Consortium, *Etanercept 10mg and 25mg powder and solvent for solution for injection for paediatric use, 25mg and 50mg solution for injection in pre-filled syringe, 50mg solution for injection in pre-filled pen (Enbrel®)* (No: 842/13), 11 January 2013, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/etanercept_Enbrel_Abbreviated_FINAL_January_2013_for_website.pdf (data dostępu: 26.05.2013)
57. Smolewska E., *Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*, *Niepełnosprawność* 2012(3):5-18
58. The Royal Australian College of General Practitioners, *Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis*, August 2009, http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp119-juvenile-arthritis.pdf (data dostępu 29.05.2013r.)
59. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)*
60. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
61. Wells GA, Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 28.06.2013r.)

Badania włączone do analizy etap I:

62. Kemper A.R. Van Mater H.A. Coeytaux R.R., i.in., *Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis.*, BMC pediatrics 2012., 12 (pp 29)
63. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, i.in. , *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [Internet].*, Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC039-EF
64. Otten MH, Anink J, Spronk S, i.in., *Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons.*, Ann Rheum Dis. 2012 Nov 21. [Epub ahead of print]
65. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, i.in., *Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]*, Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar.
66. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, i.in., *The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review.*, Semin Arthritis Rheum. 2013, Jun;42(6):597-618

Badania włączone do analizy etap II:

67. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S. Reiff A., i.in., *Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.*, New England Journal of Medicine 2008, 359 (8) (pp 810-820),
68. Otten M.H., Prince F.H.M., Anink J., i.in., *Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: Results from the Dutch National ABC Register.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (5) (pp 721-727)
69. Kingsbury D., Quartier P., Patel G., i.in., *Safety and efficacy of adalimumab in children with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to <4 years or >=4 years weighing <15 kg.*, Rheumatology (United Kingdom). Conference: British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Annual Meeting 2013,. Conference Publication: (var.pagings). 52 (pp i118), 2013.
70. Kingsbury D.J., Quartier P., Patel G., i in., *Safety and efficacy of adalimumab in children with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to <4 years or >=4 years weighing <15 kg.*, Arthritis and Rheumatism. Conference: Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and Association of Rheumatology Health Professionals 2012, Conference Publication: (var.pagings). 64 (pp S717), 2012.

71. Imagawa T., Takei S., Umebayashi H. i.in., *Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan.*, Clinical Rheumatology 2012, 31 (12) (pp 1713-1721),
72. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M., i.in., *Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry (Journal of Rheumatology (2013) 40, (74-9)).*, Journal of Rheumatology 2013, 40 (1) (pp 106)
73. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M., i.in., *Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry.*, Journal of Rheumatology 2013, 40 (1) (pp 74-79),
74. Kotaniemi K., Salla H., Kautiainen H., *Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis.*, Clinical Ophthalmology 2011, 5 (1) (pp 1425-1429)
75. Trachana M. Pratsidou-Gertsis P. Pardalos G.i.in., *Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis.*, Scandinavian Journal of Rheumatology 2011, 40 (2) (pp 101-107)
76. Tynjala; P., Kotaniemi K., Lindahl P., i.in., *Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis.*, Rheumatology 2008, 47 (3) (pp 339-344)
77. Biester S., Deuter C., Michels H., i.in. , *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood.*, The British journal of ophthalmology 2007, 91 (3) (pp 319-324)
78. Magli A, Forte R, Navarro P, i.in., *Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jun;251(6):1601-6.
79. Dodatkowe dane do badania Lovell 2008, *Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)*, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00048542> (data dostępu 01.08.2013r.)
80. European Medicines Agency, *Assessment report, Humira, International non-proprietary name: adalimumab*, 17 January 2013, EMA/76107/2013
81. Dodatkowe dane do badania Kingsbury 2013, *Active Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Compassionate Use* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00775437?term=NCT00775437&rank=1> (data dostępu 01.08.2013r.)
82. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Informacje o bezpieczeństwie stosowania produktu Humira*, http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/200807_humira.pdf (data dostępu 01.08.2013r.)
83. European Medicines Agency, *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
84. Food and Drug Administration, *FULL PRESCRIBING INFORMATION, Humira®*

Badania włączone do analizy etap III:

85. Lovell D.J. Giannini E.H. Reiff A., i.in., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*, Source New England Journal of Medicine 2000, 342 (11) (pp 763-769)
86. Wallace C.A. Giannini E.H. Spalding S.J, i.in., Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 2012, 64 (6) (pp 2012-2021)
87. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T., i.in., *Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study*, *Ann Rheum Dis.* 2013 May 21. [Epub ahead of print]

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap I:

88. Desai S.B., Furst D.E., *Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy.*, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2006, 20 (4) (pp 757-790)
89. Duckers G., Niehues T., *The importance of biologicals in the treatment of SoJIA.*, *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2010, 69 (6) (pp 505-515)
90. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L., i.in. , *Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and critical analysis of the evidence.*, *Clinical Rheumatology* 2008, 27 (1) (pp 67-76)
91. Hasan U., *Tumour necrosis factor inhibitors--what we need to know.*, *The New Zealand medical journal* 2006, 119 (1246) (pp U2336)
92. Horneff G., Hospach T., Dannecker G., i.in., *TNF α -inhibitor therapy. Assessment of cancer risk.*, *Monatsschrift fur Kinderheilkunde* 2010, 158 (4) (pp 372-377)
93. Ilowite NT., *Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis*, *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Sep;20(5):613-8
94. McMahan R, Balfe LM, Greene L., *Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis.*, *J Manag Care Pharm.* 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
95. Martini G, Zulian F., *Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options.*, *Expert Opin Pharmacother.* 2006 Mar;7(4):387-99
96. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, i.in., *Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases.*, *Medicine (Baltimore)* 2007 Jul;86(4):242-51
97. Toussiroit E. Streit G. Wendling D., *Infectious complications with anti-TNF α therapy in rheumatic diseases: a review.*, *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery* 2007, 1 (1) (pp 39-47)
98. Tristano A.G., *Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment.*, *Journal of Neurology* 2010, 257 (9) (pp 1421-1431)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap II:

99. Anink J, Otten MH, Gorter SL, i.in., *Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab?*, Rheumatology (Oxford). 2013 Jun 4. [Epub ahead of print]
100. Bader-Meunier B, *Tolerance of biological agents in children*, Arch Pediatr. 2010 Jun;17(6):962-3.
101. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A.C. , i.in., *Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009. 68 (12) (pp 1863-1869)
102. Burmester G.R. Panaccione R. Gordon K.B., i.in., *Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2013, 72 (4) (pp 517-524),
103. da Silva BS, Bonfá E, de Moraes JC, Saad CG, i.in., *Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis.*, Biologicals. 2010 Sep;38(5):567-9
104. de Moraes J.C., Aikawa N.E., Ribeiro A.C., i.in., *Immediate complications of 3,555 injections of anti-TNFalpha.*, Revista brasileira de reumatologia 2010, 50 (2) (pp 165-175),
105. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, i.in., *Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease?*, Rheumatol Int. 2012 Sep;32(9):2675-9
106. Sevcic K., Orban I., Brodszky V. i.in., *Experiences with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry.*, Rheumatology 2011, 50 (7) (pp 1337-1340)
107. Diaz-Llopis M., Salom D., Garcia-De-Vicuna C., i.in., *Treatment of refractory uveitis with adalimumab: A prospective multicenter study of 131 patients.*, Ophthalmology 2012, 119 (8) (pp 1575-1581)
108. Simonini G., Taddio A., Cattalini M., i.in., *Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab.*, Arthritis care & research 2011, 63 (4) (pp 612-618)
109. Berthelot J.-M., Benoist-Gerard S., le Goff B., i.in., *Outcome and safety of TNFalpha antagonist therapy in 475 consecutive outpatients (with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies) treated by a single physician according to their eligibility for clinical trials.*, Joint Bone Spine 2010, 77 (6) (pp 564-569)
110. Marvillet I., Terrada C., Quartier P., i.in., *Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis.*, Joint Bone Spine 2009, 76 (4) (pp 383-388)
111. Katsicas M.M., Russo R.A.G., *Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab.*, Clinical Rheumatology 2009, 28 (8) (pp 985-988)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów etap III:

112. 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 2011, 21 (6) (pp 572-578)
113. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., 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) (pp 1496-1504)
114. Smith J.A., Thompson D.J.S., Whitcup S.M., i.in., *A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*, Source Arthritis Care and Research 2005, 53 (1) (pp 18-23)
115. Lovell D.J., Giannini E.H., 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.* , Source Arthritis and Rheumatism 2003, 48 (1) (pp 218-226)
116. Martini A., *Etanercept improves active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis.*, Clin Exp Rheumatol. 2001 Mar-Apr;19(2):122-4.
117. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, i.in., *Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis.* , Arthritis Rheum 2006; 54:1987–94
118. Aggarwal R., Manadan A.M., Poliyedath A., i.in., *Safety of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections.*, Journal of Rheumatology 2009, 36 (5) (pp 914-917)
119. Aikawa N.E., Carvalho J.F., Bonfa E., i.in., *Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis.*, Israel Medical Association Journal 2009, 11 (10) (pp 635-636)
120. Anink J., Otten M.H., Prince F.H.M., i.in., *Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: Results from the dutch arthritis and biologicals in children register.*, Rheumatology (United Kingdom) 2013, 52 (4) (pp 712-717)
121. Berthelot J.-M., Benoist-Gerard S., le Goff B., i.in., *Outcome and safety of TNFalpha antagonist therapy in 475 consecutive outpatients (with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies) treated by a single physician according to their eligibility for clinical trials.*, Joint Bone Spine 2010, 77 (6) (pp 564-569)
122. Billiau A.D., Loop M., Le P.-Q., i.in., *Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis.*, Rheumatology 2010, 49 (8) (pp 1550-1558)

123. Bracaglia C., Buonuomo P.S., Tozzi A.E., i.in., *Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age.*, Journal of Rheumatology 2012, 39 (6) (pp 1287-1290)
124. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Rozin A., i.in., *Anti-tumor necrosis factor therapy: 6 year experience of a single center in northern Israel and possible impact of health policy on results.*, Israel Medical Association Journal 2008, 10 (4) (pp 277-281)
125. Brunner H.I., Kim K.N., Ballinger S.H., i.in., *Current medication choices in Juvenile Rheumatoid Arthritis II - Update of a survey performed in 1993.*, Journal of Clinical Rheumatology 2001, 7 (5) (pp 295-300)
126. Cai Y, Liu X, Zhang W. , i.in., *Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission.*, Rheumatol Int. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
127. de Moraes J.C., Aikawa N.E., Ribeiro A.C., i.in., *Immediate complications of 3,555 injections of anti-TNFalpha.*, Revista brasileira de reumatologia 2010, 50 (2) (pp 165-175)
128. Diak P, Siegel J, La Grenade L, i.in., *Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration.*, Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2517-24.
129. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J., i.in., *Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: Results of a multinational survey.*, Journal of Rheumatology 2007, 34 (5) (pp 1146-1150)
130. 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) (pp 1145-1152)
131. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J. , i.in., *Effects of long-term etanercept treatment on growth in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis.*, Arthritis and Rheumatism 2010, 62 (11) (pp 3259-3264)
132. Giannini E.H., Ilowite N.T., Lovell D.J., i.in., *Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis.*, Arthritis and Rheumatism 2009, 60 (9) (pp 2794-2804)
133. Graham T.B., Laor T., Dardzinski B.J., *Quantitative magnetic resonance imaging of the hands and wrists of children with juvenile rheumatoid arthritis.*, Journal of Rheumatology 2005, 32 (9) (pp 1811-1820)
134. Haapasaari J., Kautiainen H., Hannula S., i.in., *Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis.*, Clinical and experimental rheumatology 2002, 20 (6) (pp 867-870)
135. Halbig M. Horneff G., *Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept.*, Rheumatology International 2009, 30 (2) (pp 229-238)

136. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, i.in., *Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry.*, *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):230-6.
137. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., i.in., *Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry.*, *Annals of the rheumatic diseases* 2009, 68 (4) (pp 519-525)
138. 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) (pp 1638-1644)
139. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L., *Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002, 61 (2) (pp 171-173)
140. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L., *Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis.*, *Journal of Rheumatology* 2001, 28 (2) (pp 360-362)
141. Kimura Y., Pinho P., Walco G., i.in., *Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.*, *Journal of Rheumatology* 2005, 32 (5) (pp 935-942)
142. Kuo H.-C., Yu H.-R., Wu C.-C., i.in., *Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis.*, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2011, 44 (1) (pp 52-56)
143. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V., *Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study.*, *Ann Rheum Dis.* 2003 Mar;62(3):245-7.
144. Lee J.-H., Slifman N.R., Gershon S.K., i.in., *Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept.*, *Arthritis and Rheumatism* 2002, 46 (10) (pp 2565-2570)
145. Lurati A, Pontikaki I, Teruzzi B, i.in., *A comparison of response criteria to evaluate therapeutic response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and/or anti-tumor necrosis factor alpha agents.*, *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1602-7.
146. Marvillet I., Terrada C., Quartier P., i.in., *Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis.*, *Joint Bone Spine* 2009, 76 (4) (pp 383-388)
147. Masi L., Ricci L., Zulian F., i.in., *Serum osteopontin as a predictive marker of responsiveness to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis.*, *Journal of Rheumatology* 2009, 36 (10) (pp 2308-2313)
148. McCroskery P, Wallace CA, Lovell DJ, i.in., *Summary of worldwide pediatric malignancies reported after exposure to etanercept.*, *Pediatr Rheumatol Online J.* 2010 Jun 14;8:18.

149. Nielsen S., Ruperto N., Gerloni V., i.in., *Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2008, 26 (4) (pp 688-692)
150. Otten M.H., Prince F.H.M., Armbrust W., i.in., *Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis.*, JAMA - Journal of the American Medical Association 2011, 306 (21) (pp 2340-2347)
151. Otten M.H., Prince F.H.M., Ten Cate R., i.in., *Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: Are they effective?.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2011, 70 (2) (pp 337-340)
152. Otten M.H., Prince F.H.M., Twilt M., i.in., *Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept.*, Journal of Rheumatology 2010, 37 (3) (pp 665-667)
153. Papsdorf V. Horneff G., *Complete control of disease activity and remission induced by treatment with etanercept in juvenile idiopathic arthritis.*, Rheumatology 2011, 50 (1) (pp 214-221)
154. Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, i.in., *Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept.*, Rheumatol Int. 2012 Jul 21. [Epub ahead of print]
155. Pratsidou-Gertsi P., Trachana M., Pardalos G., i.in., *A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission.*, Clinical and experimental rheumatology 2010, 28 (6) (pp 919-922)
156. Prince F.H., 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) (pp 635-641)
157. Prince F.H.M., *Etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Results from the Dutch national ABC register.*, Tijdschrift voor Kindergeneeskunde. 2010, 78 (1) (pp 42)
158. Prince F.H.M., Geerdink L.M., Borsboom G.J.J.M., i.in., *Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69 (1) (pp 138-142)
159. Prince F.H.M., Twilt M., Simon S.C.M., i.in., *When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68 (7) (pp 1228-1229)
160. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, i.in., *Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study.*, Ann Rheum Dis. 2007 May;66(5):704-5.
161. 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) (pp 1093-1101)

162. Reiff A., Takei S., Sadeghi S., i.in., *Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis.*, Arthritis and Rheumatism 2001, 44 (6) (pp 1411-1415)
163. Remesal A., De Inocencio J., Merino R. , i.in., *Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis.*, Journal of Rheumatology 2010, 37 (9) (pp 1970-1971)
164. Robinson R.F., Nahata M.C., Hayes J.R., i.in., *Quality-of-life measurements in juvenile rheumatoid arthritis patients treated with etanercept.*, Clinical Drug Investigation 2003, 23 (8) (pp 511-518),
165. Russo R.A., Katsicas M.M., *Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents.*, The Journal of rheumatology 2009, 36 (5) (pp 1078-1082)
166. Russo R.A.G., Katsicas M.M., Zelazko M., *Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis.*, Clinical and Experimental Rheumatology 2002, 20 (5) (pp 723-726)
167. Rybar I., Rozborilova E., Zanova E., i.in., *The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors.*, Bratislavske lekarske listy 2008, 109 (4) (pp 164-167)
168. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B., i.in., *Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis.*, Rheumatology 2006. 45 (8) (pp 982-989)
169. Schmeling H, Horneff G., *Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis.*, Rheumatol Int. 2007 Feb;27(4):383-6.
170. Schmeling H, Seliger E, Horneff G., *Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept.*, Clin Exp Rheumatol. 2003 Nov-Dec;21(6):779-84.
171. Schmeling H., Horneff G., *Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis.*, Rheumatology (Oxford, England) 2005, 44 (8) (pp 1008-1011)
172. Sevcic K., Orban I., Brodszky V., i.in., *Experiences with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry.*, Rheumatology 2011, 50 (7) (pp 1337-1340)
173. Solari N., Palmisani E., Consolaro A., i.in., *Factors associated with achievement of inactive disease in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept.*, Journal of Rheumatology 2013, 40 (2) (pp 192-200)
174. Southwood T.R., Foster H.E., Davidson J.E., , i.in., *Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients.*, Rheumatology 2011, 50 (1) (pp 189-195)
175. Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P., *Efficacy and safety of TNFalpha antagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies.*, Joint Bone Spine. 2009 Jan;76(1):24-7.

176. Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Badouraki M, i.in., *Achievement of clinical remission in patients with juvenile idiopathic arthritis under a 2-10-year Etanercept exposure.*, Clin Rheumatol. 2013 Apr 19. [Epub ahead of print]
177. Tynjala P., Lahdenne P., Vahasalo P., i.in., *Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2006, 65 (8) (pp 1044-1049)
178. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V., i.in., *Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis.*, Annals of the Rheumatic Diseases 2007, 66 (4) (pp 548-550),
179. Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V., i.in., *Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis.*, Annals of the rheumatic diseases 2009, 68 (4) (pp 552-557),
180. Tzaribachev N., Kuemmerle-Deschner J., Eichner M., i.in., *Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years.*, Rheumatology International 2008, 28 (10) (pp 1031-1034)
181. Van Dijken T.D., Vastert S.J., Gerloni V.M., i.in., *Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept.*, Journal of Rheumatology 2011, 38 (7) (pp 1441-1446)
182. Vojvodich P.F., Hansen J.B., Andersson U., i.in., *Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis.*, Journal of Rheumatology 2007, 34 (12) (pp 2481-2485)
183. Zeltser R., Valle L., Tanck C., i.in., *Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: A recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein.*, Archives of Dermatology 2001, 137 (7) (pp 893-899)
184. Zuber Z., Rutkowska-Sak L., Postepski J., i.in., *Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry.*, Medical Science Monitor 2011, 17 (12) (pp SR35-SR42)