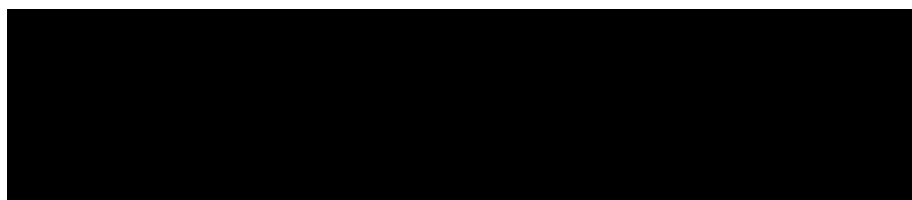


**Golimumab [REDACTED]**  
**[REDACTED] w terapii**  
**łuszczycowego zapalenia stawów**

**Analiza efektywności klinicznej**





[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

# Streszczenie

## Analiza problemu

Łuszczycowe zapalenie stawów jest to zapalna artropatia ściśle związana z łuszczycą. Według klasycznych kryteriów zaproponowanych przez Molla i Wrighta, ŁZS to przewlekła choroba zapalna charakteryzująca się współistnieniem zapalenia stawów i łuszczycy skóry i paznokci. ŁZS zalicza się do spondyloartropatii seronegatywnych. Dokładna przyczyna tej choroby pozostaje nieznana. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku łuszczycy, ŁZS ma genetyczne, immunologiczne i środowiskowe podłoże. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące ŁZS są trudne do oszacowania, co jest związane głównie z brakiem jednoznacznych kryteriów rozpoznania tej choroby. Choroba dotyczy w takim samym stopniu mężczyzn i kobiet i może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej zaczyna się około 40. roku życia.

Wg NICE rozpowszechnienie ŁZS szacowane jest na około 0,3%, co odpowiada liczbie około 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce. Zakładając, że na łuszczycę choruje około 1-3% populacji, a około 1/3 chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 100 tys. do 300 tys., a więc liczby zbliżonej do rozpowszechnienia RZS. Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 20.06.2012 w programie leczenia biologicznego znajduje się 378 pacjentów z ŁZS. Najczęściej zapadalność na ŁZS szacuje się na poziomie 6-8 na 100 tys. mieszkańców. Przewlekłe ŁZS prowadzi do uszkodzenia stawów podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Skutkiem tego jest inwalidztwo pacjentów i konieczność przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych. Z powodu powikłań, u chorych z ŁZS obserwuje się o 60% większe ryzyko zgonu w porównaniu z ogólną populacją. Mimo że patogeneza ŁZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- $\alpha$ . W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anty-TNF- $\alpha$ . W chwili obecnej rejestrację EMA w ŁZS posiadają 4 inhibitory TNF- $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, golimumab oraz etanercept. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ŁZS.

Zgodnie z zaleceniami GRAPPA, terapia anty-TNF powinna być włączona u pacjentów z:

- zapaleniem stawów obwodowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których zawiodło leczenie co najmniej 1 LMPCh lub u których choroba ma niekorzystne rokowanie,
- objawami skórными o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu,
- objawami dotyczącymi paznokci,
- objawami umiarkowanego lub ciężkiego zajęcia kręgosłupa,
- objawami ciężkiego zajęcia przyczepów ścięgnistych,
- objawami zapalenia stawów międzypaliczkowych.

Zgodnie z zaleceniami EULAR, leczenie inhibitorami TNF powinno być wdrożone u pacjentów:

- z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden LMPCh, np. MTX (poziom dowodów 1b, stopień zaleceń B),
- z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych i/lub *dactylitis* i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS (poziom dowodów 1b, stopień zaleceń B),
- z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ (poziom dowodów 2b, stopień zaleceń C),
- z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh (poziom dowodów 4, stopień zaleceń D).

## Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , tj.: golimumabu (Simponi®), [REDACTED]

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz abstraktów z konferencji EULAR i ACR. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria (kontrolowane badania kliniczne z randomizacją). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

## Wyniki

Do dnia 29.08.2012 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu – badanie GO-REVEAL.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wyników danych dotyczących skuteczności golimumabu wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie redukcji objawów choroby.

[REDACTED]

## Wnioski

Na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że:

- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 2, 3 i 11, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 2, 4 i 6.
- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów PsARC – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi 2.
- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi 2.
- Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 mg jest porównywalne z placebo.
- Terapia golimumabem w istotny sposób poprawia jakość życia w porównaniu z placebo w komponencie fizycznej (SF-36 PCS).

• [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>16</b>
1.1 Populacja .....	16
1.1.1 Etiologia i czynniki ryzyka .....	16
1.1.2 Epidemiologia .....	16
1.1.3 Obraz kliniczny .....	17
1.1.4 Rozpoznanie .....	18
1.1.5 Leczenie .....	19
1.1.5.1 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych .....	20
1.1.5.1.1 National Institute of Clinical Excellence (NICE) .....	20
1.1.5.1.2 The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) .....	21
1.1.5.1.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee .....	21
1.1.5.1.4 Scottish Medicines Consortium (SMC) .....	22
1.1.5.2 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów .....	22
1.1.5.2.1 Rekomendacje Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) .....	22
1.1.5.2.2 Wytyczne European League Against Rheumatism dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów .....	24
1.1.5.2.3 Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów .....	27
1.1.6 Inhibitory TNF- $\alpha$ .....	27
1.2 Interwencja .....	29
1.3 Komparatory .....	36
1.3.1 Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów w Polsce .....	36
1.3.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	42
██████████ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

---

Error! Bookmark not defined.

1.4	Ocenianie punkty końcowe .....	65
<b>2</b>	<b>Cel pracy .....</b>	<b>69</b>
<b>3</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>70</b>
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	70
3.1.1	Strategia.....	70
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	71
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	72
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	72
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych .....	72
3.2	Strategia analizy badań.....	73
3.2.1	Skuteczność leczenia .....	73
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	73
<b>4</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>74</b>
4.1	Liczba dostępnych badań.....	74
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	76
4.2.1	Golimumab .....	76
<hr/> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <hr/> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <hr/>		
4.3	Badania wtórne.....	79
4.3.1	Oldfield 2009 .....	80
4.3.2	Boyce 2010 .....	80
4.3.3	Dommasch 2011.....	80
4.3.4	Donahue 2012 .....	81
4.3.5	Lamel 2012.....	81
4.3.6	Yang 2012 .....	82
<b>5</b>	<b>Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań .....</b>	<b>83</b>
5.1	Golimumab .....	83
5.1.1	GO-REVEAL.....	83

---

---

<b>6</b>	
<b>Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>86</b>
6.1 Skuteczność leczenia .....	87
6.1.1 Odpowiedź ACR20 .....	87
6.1.1.1 Golimumab .....	87
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
6.1.2 Odpowiedź ACR50 .....	90
6.1.2.1 Golimumab .....	90
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
6.1.3 Odpowiedź ACR70 .....	94
6.1.3.1 Golimumab .....	94
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
6.1.4 PsARC.....	98
6.1.4.1 Golimumab .....	98
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
6.1.5 PASI 50 .....	102
6.1.5.1 Golimumab .....	102
[REDACTED]	
[REDACTED]	

---

6.1.6 PASI75 .....	105
--------------------	-----

6.1.6.1 Golimumab .....	105
-------------------------	-----

---

---

6.1.7 PASI90 .....	108
--------------------	-----

6.1.7.1 Golimumab .....	108
-------------------------	-----

---

---

6.1.8 DAS28-CRP .....	110
-----------------------	-----

6.1.8.1 Golimumab .....	110
-------------------------	-----

6.1.9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią według EULAR .....	111
--	-----

6.1.9.1 Golimumab .....	111
-------------------------	-----

6.1.10 HAQ.....	111
-----------------	-----

6.1.10.1 Golimumab .....	111
--------------------------	-----

6.1.11 SF-36 PCS .....	112
------------------------	-----

6.1.11.1 Golimumab .....	112
--------------------------	-----

---

---

6.2 Bezpieczeństwo leczenia.....	114
----------------------------------	-----

6.2.1 Działania niepożądane ogółem.....	114
---	-----

6.2.1.1 Golimumab .....	114
-------------------------	-----

---

---

6.2.2 Poważne działania niepożądane.....	115
--	-----

6.2.2.1 Golimumab .....	115
-------------------------	-----

---

---

6.2.3 Poważne infekcje.....	116
-----------------------------	-----

6.2.3.1 Golimumab .....	116
-------------------------	-----

---

---

6.2.4	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	117
6.2.4.1	Golimumab .....	117
6.2.4.2	[REDACTED] .....	
[REDACTED]	[REDACTED] .....	
6.2.5	Zapalenie nosogardła .....	118
6.2.5.1	Golimumab .....	118
6.2.5.2	[REDACTED] .....	
6.2.6	Ból głowy.....	119
6.2.6.1	Golimumab .....	119
6.2.6.2	[REDACTED] .....	
[REDACTED]	[REDACTED] .....	
6.2.7	Ból pleców.....	120
6.2.7.1	Golimumab .....	120
6.2.7.2	[REDACTED] .....	
6.2.8	Biegunka.....	121
6.2.8.1	Golimumab .....	121
6.2.8.2	[REDACTED] .....	
6.2.9	Nadciśnienie.....	122
6.2.9.1	Golimumab .....	122
6.2.9.2	[REDACTED] .....	
6.2.10	Kaszel.....	123
6.2.10.1	Golimumab .....	123
6.2.11	Rumień w miejscu ukłucia.....	123
6.2.11.1	Golimumab .....	123
6.2.12	Nudności.....	123
6.2.12.1	Golimumab .....	123
6.2.13	Parametry laboratoryjne .....	124
6.2.13.1	Golimumab .....	124
[REDACTED]	[REDACTED] .....	
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>127</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	127

---

---

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	131
7.3 Wyniki innych analiz .....	131
7.4 Siła dowodów .....	131
<b>8 Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>133</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>	<b>135</b>
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>137</b>
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>144</b>
<b>Aneks 4. Ocena jakości badań .....</b>	<b>146</b>
<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne .....</b>	<b>151</b>
<b>Aneks 6. Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>155</b>
<b>Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań .....</b>	<b>156</b>
<b>Aneks 8. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>	<b>158</b>
<b>Aneks 9. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności golimumabu, [REDACTED] w leczeniu ŁZS (GRADE).....</b>	<b>159</b>
<b>Aneks 10. Skala JADAD .....</b>	<b>172</b>
<b>Aneks 11. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....</b>	<b>173</b>
<b>[REDACTED]</b>	
<b>Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE .....</b>	<b>176</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>178</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>182</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>183</b>

## Skróty i akronimy

ACR	American College of Rheumatology
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
CRP	C-Reactive Protein (białko C-reaktywne)
CASPAR	The Classification of Psoriatic Arthritis
DAS	Disease Activity State
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (leki modyfikujące przebieg choroby)
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ	Stanford Health Assessment Questionnaire
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. DMARDs)
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
PASI	Psoriasis Activity and Severity Index
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SF-36	Short Form-36
SJC66	Liczba opuchniętych stawów
TJC68	Liczba bolesnych stawów
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha (czynnik martwicy guza)
TSS	Total Sharp Score
VAS	Visual Analogue Scale
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Populacja

Łuszczycowe zapalenie stawów jest to zapalna artropatia ściśle związana z łuszczycą. Najprostsza definicja została wprowadzona przez Molla i Wrighta. Zgodnie z jej treścią ŁZS to przewlekła choroba zapalna charakteryzująca się współistnieniem zapalenia stawów i łuszczycy skóry i paznokci.<sup>1</sup>

### 1.1.1 Etiologia i czynniki ryzyka

ŁZS zalicza się do spondyloartropatii seronegatywnych. Dokładna przyczyna tej choroby pozostaje nieznana. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku łuszczycy, ŁZS ma genetyczne, immunologiczne i środowiskowe podłoże. Badania genetyczne potwierdziły, że istnieje korelacja pomiędzy obecnością antygenów HLA a pojawieniem się choroby. Do pojawienia się zmian łuszczycowych na skórze predysponuje obecność antygenów HLA Cw6, B13, B16, B38, B39. Dla spondyloartropatii charakterystyczny jest przede wszystkim HLA B27. W postaci ŁZS z obwodowym zapaleniem stawów, u 30% chorych stwierdza się antygeny HLA B38 i HLA B39, natomiast w postaci, w której przeważają zmiany zapalne w kręgosłupie i (lub) w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych, częstość występowania antygenów HLA B27 wynosi 60-70%.<sup>2</sup> Z czynników środowiskowych wymienia się infekcje bakteryjne i wirusowe, jednak ich rola nie została jeszcze dokładnie zbadana.<sup>3</sup>

### 1.1.2 Epidemiologia

Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące ŁZS są trudne do oszacowania, co jest związane głównie z brakiem jednoznacznych kryteriów rozpoznania tej choroby.<sup>4</sup> ŁZS według większości źródeł dotyczy w takim samym stopniu mężczyzn i kobiet.<sup>5,6</sup> U mężczyzn częściej obserwuje się postać z zajęciem stawów kręgosłupa, natomiast u kobiet postać wielostawowego zapalenia symetrycznych stawów obwodowych, przypominającą reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Choroba może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej zaczyna się około 40. roku życia.<sup>7</sup>

W Grecji szacuje się, że rozpowszechnienie ŁZS wynosi około 56,6 na 100 tys. mieszkańców.<sup>8</sup> Z kolei dane ze Stanów Zjednoczonych szacują rozpowszechnienie ŁZS na 101 na 100 tys. mieszkańców.<sup>9</sup> Inne dane wskazują na rozpowszechnienie ŁZS równe około 0,3-1,0% całej populacji.<sup>10</sup> Wg NICE rozpowszechnienie ŁZS szacowane jest na około 0,3%.<sup>11</sup> Wartości te odpowiadają liczbie około 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce, a więc liczbie zbliżonej do rozpowszechnienia ZZSK. Zakładając z kolei, że na



Łuszczycę choruje około 1-3% populacji, a około 1/3 chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 100 tys. do 300 tys., a więc liczby zbliżonej do rozpowszechnienia RZS.<sup>4</sup> Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 20.06.2012 w programie leczenia biologicznego znajdowało się 378 pacjentów z ŁZS.<sup>12</sup>

Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności na ŁZS są również nieprecyzyjne. Według różnych szacunków zapadalność na ŁZS wynosi od około 3 do ponad 20 przypadków na 100 tys. mieszkańców.<sup>13,14</sup> Najczęściej zapadalność szacuje się na poziomie 6-8 na 100 tys. mieszkańców.<sup>9,15,16,17</sup>

### 1.1.3 Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest zróżnicowany. W większości przypadków ŁZS ma charakter postępujący, a u około 20% ma przebieg ciężki. Najczęściej objawy rozwijają się stopniowo, początek choroby jest trudny do uchwycenia. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń, między którymi następują długotrwałe remisje. U około 75% procent pacjentów z ŁZS objawy skórne poprzedzają objawy stawowe. 10-15% pacjentów zaczyna chorować jednocześnie na łuszczycę i ŁZS, u pozostałych 10-15% najpierw rozwija się ŁZS, a następnie pojawia łuszczycę.<sup>18</sup> Pomiedzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych może minąć nawet 20 lat. Charakterystycznym objawem ŁZS jest zapalenie stawów dystalnych międzypaliczkowych rąk i stóp (tzw. palce kiełbaskowate). W obrębie kończyn górnych obserwuje się także zmiany w stawach śródreżnypaliczkowych, łokciowych, barkowych, nadgarstkowych. W kończynach dolnych zajęte chorobowo są stawy skokowe, kolanowe, biodrowe. Często obserwuje się zapalenie okostnej dystalnego paliczka pierwszego palca kończyny dolnej współistniejące ze zmianami w paznokciach (48%), krostowatością dłoniowo-powierzchniową (42,8%) i zmianami w stawach stopy.<sup>2</sup> Podczas pierwszego rzutu choroby, nadżerki w obrębie rąk stwierdza się u ¼ chorych, a w ciągu pięciu lat – u ponad 40%. Zmiany obejmują także stawy krzyżowo-biodrowe, przyczepy więzadeł, ścięgien, torebek stawowych i powięzi do kości. Najczęściej spotykane to zapalenie kaletki krętarzowej, zapalenie ścięgna Achillesa, zapalenie bocznego nadkłykcia. U chorych z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa może wystąpić zapalenie tęczówki.<sup>19</sup> ŁZS towarzyszy wszystkim postaciom łuszczycy skóry. Częstość jednoczesnego występowania zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach. Zmiany skórne najczęściej występują w okolicach narażonych na ucisk i mają postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej, lub erytrodemii łuszczycowej. U 56% jedynym objawem dermatologicznym są zmiany paznokciowe.<sup>20</sup> Z powodu powikłań, u chorych z ŁZS obserwuje się o 60% większe ryzyko zgonu w porównaniu z ogólną populacją.<sup>21</sup> Przewlekłe ŁZS prowadzi do uszkodzenia stawów

---

podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Skutkiem tego jest inwalidztwo pacjentów i konieczność przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych.<sup>2</sup>

#### 1.1.4 Rozpoznanie

Jak dotąd nie ma powszechnie uznanych kryteriów diagnostycznych ŁZS. Wg klasycznych kryteriów Molla i Wrighta, podstawą rozpoznania jest występowanie zapalenia stawów u chorego na łuszczycę, przy braku czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi i obecności jednego z następujących objawów klinicznych:<sup>2,22</sup>

- asymetrycznego zapalenia kilku stawów (mniej niż pięć stawów obrzękniętych i bolesnych),
- zapalenia wielostawowego z symetrycznymi zmianami w stawach, podobnymi jak w RZS,
- zapalenia stawów, głównie z zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych,
- zapalenia stawów kręgosłupa skojarzonego z wymienionymi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobnego do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), które może ograniczać się do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych,
- zapalenia stawów o bardzo ciężkim przebiegu, z dużym zniszczeniem elementów stawów i skłonnością do ich usztywnienia (arthritis mutilans – rzadko spotykane).

Obok kryteriów Molla i Wrighta, przydatne do rozpoznania mogą być kryteria zaproponowane przez Fournié'a. Przedstawił on osiem kryteriów diagnostycznych, a każdemu z nich przydzielił odpowiednią punktację. Do rozpoznania ŁZS potrzebne jest spełnienie 11 punktów (czułość 95%, specyficzność 98%):<sup>2,23</sup>

- Łuszczycza poprzedza pojawienie się zmian stawowych lub pojawia się jednocześnie z nimi. (6 pkt.)
- Łuszczycza występuje w rodzinie (jeśli pierwsze kryterium jest negatywne) lub pojawia się później niż objawy stawowe. (3 pkt.)
- Obserwuje się zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych. (3 pkt.)
- Stwierdza się asymetryczne zapalenie jednego stawu lub zapalenie kilku stawów. (1 pkt)
- Występuje ból pośladka, piąty, spontaniczny ból w przedniej części klatki piersiowej lub zapalny ból przyczepów ścięgien. (2 pkt.)
- Kryteria radiologiczne: nadżerka w stawie międzypaliczkowym dalszym, osteoliza, ankyloza, zapalenie okołokostne oraz cechy resorpcji. (5 pkt.)
- Występuje antygen HLA-B16 lub B17. (6 pkt.)
- Ujemny test na obecność czynnika reumatoidalnego. (4 pkt.)

Obecnie coraz powszechniejsze stają się nowe kryteria rozpoznania ŁZS opracowane przez CASPAR (The **CLAS**sification of **P**soriatic **AR**thritis).<sup>24,25</sup> Według tych kryteriów, ŁZS można rozpoznać, jeśli przy obecności zmian zapalnych układu kostno-mięśniowego występują co najmniej 3 spośród niżej wymienionych objawów:

- łuszczyca (obecna, w przeszłości lub w wywiadzie rodzinnym),
- dystrofia łuszczykowa paznokci,
- ujemny test na czynnik reumatoidalny,
- zmiany zapalne stawów paliczkowych (obecnie lub w przeszłości),
- cechy radiologiczne kostnienia okołostawowego.

ŁZS należy różnicować z RZS, ZZSK, zespołem Reitera, zapaleniami stawów w przebiegu choroby jelit, sarkoidozą, gorączką reumatyczną, dną, infekcjami i odczynowymi zapaleniami stawów, chorobą zwyrodnieniową stawów, a także z objawami stawowymi choroby nowotworowej.<sup>18,26</sup>

W badaniach laboratoryjnych najczęściej nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego klasy IgM w surowicy krwi. W okresie zaostrzeń obserwuje się przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, leukocytozę obojętnochłonną, zwiększone wskaźniki fazy ostrej i globulin gamma (szczególnie IgA). W płynie stawowym przeważają granulocyty z jądrami wielopłatkowymi. Obserwuje się też zwiększenie aktywności kwaśnej fosfatazy alfa-glukoronidazy i dehydrogenazy mleczanowej, a także wzrost stężenia albumin i globulin oraz fibrynogenu.<sup>27</sup>

### **1.1.5 Leczenie**

Celem leczenia ŁZS jest przede wszystkim zniesienie bolesności i opuchlizny stawów, a co za tym idzie, zapewnienie ich prawidłowego funkcjonowania. Leczenie uzależnione jest od postaci i aktywności choroby. Podstawą leczenia ŁZS jest farmakoterapia, w różnej formie kontynuowana przez całe życie chorego. Należy ją wdrożyć jak najwcześniej, nawet jeśli nie postawiono ostatecznej diagnozy, ponieważ jest ona wspólna dla wszystkich zapaleń stawów. Wczesne rozpoczęcie leczenia pozwala spowolnić chorobę oraz zachować prawidłową funkcję stawów. Farmakoterapia powinna być łączona z rehabilitacją, którą należy stosować zwłaszcza w okresie zaostrzeń choroby. Uzupełniającą rolę ma fizykoterapia, ułatwiająca rehabilitację. Około 4% chorych wymaga interwencji chirurgicznej. Może to być korekcja i usztywnianie, synowektomia lub endoprotezoplastyka.<sup>28,29</sup>

---

### 1.1.5.1 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

#### 1.1.5.1.1 National Institute of Clinical Excellence (NICE)

Brytyjski National Institute of Clinical Excellence (NICE) w 2010 roku wydał pozytywną opinię dotyczącą terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów<sup>30</sup>:

- Zgodnie z rekomendacją NICE z 2010 roku, etanercept, adalimumab i infliksymab są zalecane w terapii ŁZS u pacjentów:
  - u których stwierdza się obwodowe zapalenie stawów i co najmniej 3 bolesne i 3 spuchnięte stawy, i
  - którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, podawanymi osobno lub w skojarzeniu.
- Leczenie powinno rozpoczynać się lekiem mniej kosztownym (mając na uwadze koszt zarówno koszt samego leku, jak i jego podania).
- Terapia powinna być przerwana w przypadku braku odpowiedzi na leczenie wg kryteriów PsARC. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC występuje, jeśli 2 z 4 następujących kryteriów ulegną poprawie (jednym z nich musi być bolesność lub opuchlizna stawów) oraz nie wystąpi pogorszenie w żadnej z kategorii.
- W przypadku pacjentów, którzy w 12 tygodniu zredukowali indeks PASI o co najmniej 75% i jednocześnie odpowiedź na leczenie wg PsARC nie uzasadnia kontynuowania terapii, wymagana jest konsultacja z dermatologiem, w celu określenia zasadności dalszej terapii.
- Adalimumab jest zalecany w leczeniu aktywnego, postępującego łuszczycowego zapalenia stawów wśród dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie LMPCh.
- Etanercept jest zalecany w leczeniu aktywnego i postępującego ŁZS wśród dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie LMPCh.

W 2011 roku, NICE wydał **pozytywną** opinię dotyczącą terapii golimumabem w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów<sup>31</sup>:

- Golimumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu aktywnego, postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, jeśli:
  - pacjenci spełniają warunki identyczne jak w rekomendacji dotyczącej adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu w terapii ŁZS (patrz wyżej);
  - cena golimumabu 100 mg będzie taka sama jak golimumabu 50 mg.

### 1.1.5.1.2 The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

CEDAC (The Canadian Expert Drug Advisory Committee) rekomenduje stosowanie adalimumabu wśród pacjentów z ŁZS:

- mających co najmniej 3 zajęte i bolesne stawy,
- nieodpowiadających na leczenie NLPZ, co najmniej trzema LMPCh lub u których stwierdzono nietolerancję wyżej wymienionych preparatów bądź istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.

Zaleca się ocenę skuteczności terapii w 12 tygodniu i kontynuowanie leczenia w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie ocenianej za pomocą ACR i PsARC.<sup>32</sup>

CADTH rekomenduje stosowanie golimumabu wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów:

- mających co najmniej 3 zajęte i bolesne stawy,
- nieodpowiadających na leczenie NLPZ, co najmniej trzema LMPCh lub u których stwierdzono nietolerancję wyżej wymienionych preparatów, bądź istnieją przeciwwskazania do ich stosowania.

Zalecana dawka golimumabu wynosi 50 mg/miesiąc. W 14-16 tygodniu powinna zostać przeprowadzona ocena skuteczności terapii. Dalsze leczenie może być kontynuowane jedynie w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie.<sup>33</sup>

Nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących stosowania etanerceptu w terapii ŁZS.

### 1.1.5.1.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee<sup>34</sup>

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia) zarekomendował pozytywnie stosowanie golimumabu w leczeniu ciężkiego łuszczycowego zapalenia stawów, (na podstawie analizy minimalizacji kosztów w stosunku do adalimumabu i etanerceptu). Dawki ekwiwalentne wynoszą 50 mg golimumabu co 4 tygodnie, 40 mg adalimumabu co 2 tygodnie i 50 mg etanerceptu co tydzień.

PBAC zarekomendował pozytywnie stosowanie adalimumabu wśród pacjentów z ŁZS o co najmniej umiarkowanym nasileniu, nieodpowiadających na leczenie LMPCh (na podstawie analizy minimalizacji kosztów w stosunku do etanerceptu). Dawki ekwiwalentne wynoszą, 40 mg adalimumabu co 2 tygodnie i 50 mg etanerceptu co tydzień.

PBAC rekomenduje stosowanie etanerceptu wśród pacjentów z ciężką postacią ŁZS, na podstawie analizy efektywności kosztów w stosunku do placebo.

---

#### **1.1.5.1.4 Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Rekomendacje SMC dotyczące stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  w łuszczycowym zapaleniu stawów:

- Golimumab jest rekomendowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wśród dorosłych pacjentów z aktywnym i postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma LMPCh.<sup>35</sup>
- Adalimumab jest rekomendowany w terapii aktywnego i postępującego ŁZS wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie LMPCh.<sup>36</sup>
- Etanercept jest rekomendowany w terapii aktywnego i postępującego ŁZS.<sup>37</sup>

#### **1.1.5.2 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia łuszczycowego zapalenia stawów**

##### **1.1.5.2.1 Rekomendacje Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)**

Powstała na wzór grupy ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group), w 2003 roku grupa GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) opublikowała w 2009 rekomendacje dotyczące leczenia ŁZS.<sup>38</sup> Rekomendacje GRAPPA różnicują leczenie ŁZS według charakteru choroby – patrz tabela 3.

Tabela 1. Rekomendacje GRAPPA dotyczące leczenia ŁZS.

Postać choroby	Stopień zaawansowania	Rekomendowane leczenie	Siła rekomendacji	Uwagi
Zapalenie stawów obwodowych	Nieokreślony	Glikokortykosteroidy dostawowo	D	
	Lekki	NLPZ	A	
		Sulfasalazyna	A	
	Umiarkowany i ciężki	Leflunomid	A	
		Metotreksat	B	
		Cyklosporyna	B	
		Inhibitory TNF-alfa	A	Patrz rozdział 1.1.6.
Fototerapia		A	Leczenie I-rzutu	
Choroba skóry	Umiarkowany i ciężki	Metotreksat	A	
		Estry kwasu fumarowego	A	
		Inhibitory TNF-alfa	A	
		Efalizumab	A	
		Cyklosporyna	A	
		Acitretin	A	Leczenie II-rzutu
		Alefacept	A	
		Sulfasalazyna	A	
		Hydroksymocznik	C	
		Leflunomid	A	Leczenie III-rzutu
		CellCept	C	
		Tioguanina	C	
		Choroba paznokci	Nieokreślony	Retinoidy
PUVA	C			
Cyklosporyna	C			
Inhibitory TNF-alfa	C			
NLPZ	A			
Choroba kręgosłupa	Lekki i umiarkowany	Fizykoterapia	A	
		Edukacja, analgezja i iniekcje do stawów krzyżowo-biodrowych	A	
	Umiarkowany i ciężki	Inhibitory TNF-alfa	A	Patrz rozdział 1.1.6.
Zapalenie przyczepów ścięgniastych	Lekki	NLPZ, fizykoterapia, kortykosteroidy	D	
	Umiarkowany	LMPCh	D	
	Ciężki	Inhibitory TNF-alfa	A	Patrz rozdział 1.1.6.
Zapalenie stawów międzypaliczkowych	Nieokreślony	NPLZ	D	
		Kortykosteroidy	D	
		Inhibitory TNF-alfa	A	Patrz rozdział 1.1.6.
Oporny	LMPCh	D		

---

**1.1.5.2.2 Wytyczne European League Against Rheumatism dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów.<sup>39</sup>**

Opracowano na podstawie publikacji „Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustołowicz W.: Spondyloartropatie: zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych. Reumatologia, 2012; 2: 93-102”.



Tabela 2. Zalecenia EULAR dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów.

Zasady nadrzędne	Poziom dowodów	Stopień zaleceń	
<b>A</b>	Łuszczykowe zapalenie stawów jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego.		
<b>B</b>	Leczenie ŁZS powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i bazować na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza.		
<b>C</b>	Reumatolodzy są podstawowymi specjalistami, którzy powinni się zająć objawami dotyczącymi układu mięśniowo-szkieletowego; przy zmiennym klinicznie zajęciu skóry reumatolog i dermatolog powinni ze sobą współpracować w rozpoznawaniu i leczeniu.		
<b>D</b>	Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym; zniesienie zapalenia i dążenie do remisji są istotnymi elementami w osiągnięciu tego celu.		
<b>E</b>	Chory powinien być regularnie monitorowany, a leczenie dostosowywane do potrzeb.		
Zalecenia			
<b>1</b>	U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu.	1b	A
<b>2</b>	U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenie za pomocą LMPCh, takich jak MTX, SSZ, leflunomid.	1b, 4 (we wczesnym stadium)	B
<b>3</b>	U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie łuszczyką powinny być preferowane leki równocześnie zmniejszające objawy łuszczyki, takie jak MTX.	1b	A
<b>4</b>	Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najmniejszej skutecznej dawce.	3b (miejscowe podanie może być przydatne), 4 (można stosować glikokortykosteroidy ogólnie w najmniejszej skutecznej dawce)	C
<b>5</b>	U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh, np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF.	1b	B
<b>6</b>	U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub <i>dactylitis</i> i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF.	1b	B
<b>7</b>	U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF.	2b	C
<b>8</b>	Stosowanie inhibitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie	4	D

	znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh.		
9	U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF, powinno się rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF.	2b	B
10	Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem.	4	D

**Tabela 3. Fazy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR.**

<b>Faza 1.</b>	<p>Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS.</p> <p>Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej.</p> <p>Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej.</p> <p>Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia).</p>
<b>Faza 2.</b>	<p>Przejdź do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej, podać MTX we właściwej dawce.</p> <p>W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX, podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy trzeciej.</p> <p>Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej.</p>
<b>Faza 3.</b>	<p>Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej, jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> (z syntetycznym LMPCh lub bez niego).</p> <p>Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone nimi; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF.</p> <p>Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść do leczenia inhibitorem TNF.</p>
<b>Faza 4.</b>	<p>Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej.</p> <p>Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez niego).</p> <p>Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamienić na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez niego).</p>

### 1.1.5.2.3 Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące leczenia łuszczykowego zapalenia stawów<sup>40</sup>

W 2012 roku, polska grupa ekspertów pod kierunkiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii opracowała i opublikowała rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia najczęstszych chorób reumatycznych, w tym ŁZS. W całości są one oparte na wytycznych EULAR z 2012 roku.<sup>39</sup>

### 1.1.6 Inhibitory TNF- $\alpha$

Mimo że patogenezą ŁZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- $\alpha$ , który produkowany jest m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- $\alpha$  powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin, jak interleukina 1, 6 i 8, hemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1, VCAM-1. Powyższe czynniki powodują rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- $\alpha$  stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów.<sup>28</sup>

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anti-TNF- $\alpha$ . W chwili obecnej rejestrację EMA w ŁZS posiadają 4 inhibitory TNF- $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, golimumab oraz etanercept. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ŁZS.<sup>41</sup> Mechanizm działania inhibitorów TNF- $\alpha$  polega na wiązaniu rozpuszczalnego i związanego z błonami TNF- $\alpha$ , a przez to – blokowaniu jego interakcji z receptorami p55 i p75. Skutkiem aktywacji tych receptorów jest zapoczątkowanie wewnątrzkomórkowego toru sygnałowego, prowadzącego do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.<sup>42</sup> Ponadto, dzięki wiązaniu dopełniacza, infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF, w tym limfocytów T oraz poprzez blokadę cząstek adhezyjnych ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.<sup>43</sup>

Zgodnie z zaleceniami GRAPPA, terapia anti-TNF powinna być włączona u pacjentów z:

- zapaleniem stawów obwodowych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których zawiodło leczenie co najmniej 1 LMPCh lub u których choroba ma niekorzystne rokowanie (wytyczne podkreślają brak dowodów na konieczność podawania LMPCh przed podaniem inhibitorów TNF- $\alpha$ ),
- objawami skórnymi o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu,
- objawami dotyczącymi paznokci (siła dowodu C),
- objawami umiarkowanego lub ciężkiego zajęcia kręgosłupa (zalecenia są analogiczne do zaleceń w ZZSK),
- objawami ciężkiego zajęcia przyczepów ścięgniastych,

- 
- objawami zapalenia stawów międzypaliczkowych (dotyczy tylko infliksymabu).

Większość zaleceń, z wyjątkiem zastosowania w chorobie paznokci, ma najwyższą siłę dowodu (A).<sup>38</sup>

W chwili obecnej w Polsce w leczeniu ŁZS zarejestrowane są cztery inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab.

**Adalimumab** jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-TNF- $\alpha$ , uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.<sup>44</sup> Dla pacjentów z ŁZS zaleca się dawkę adalimumabu w wysokości 40 mg podawane co dwa tygodnie w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. Jeśli pacjent nie zareagował na leczenie w tym okresie, należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana.

**Etanercept** jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z TNF- $\alpha$ , wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Zalecane dawkowanie polega na podawaniu 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

**Infliksymab** jest chimerycznym, ludzko-mysim, monoklonalnym przeciwciałem w klasie IgG, skierowanym przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- $\alpha$ . W celu indukcji remisji zaleca się podanie infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem następne co 6 do 8 tygodni. Nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu, jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6. tygodnia, tj. po podaniu 2 dawek.

**Golimumab** jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG1 $\kappa$ ) o masie 150 kD. Zmniejsza wiązanie TNF- $\alpha$  z receptorem (TNFR) poprzez hamowanie jego aktywności biologicznej. Działa na rozpuszczalny TNF- $\alpha$  oraz na TNF- $\alpha$  związany z błoną komórkową. Lek stosuje się w postaci roztworu: 50 mg przeciwciała w 0,5 ml rozpuszczalnika, podawanego w iniekcji raz w miesiącu.<sup>45</sup>

## 1.2 Interwencja

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

### Mechanizm działania\*

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

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

---

\* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

---

obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi® i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

## **Wskazania rejestracyjne leku**

### ***Reumatoidalne zapalenie stawów:***

Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD – disease modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX.

dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.

### ***Łuszczycowe zapalenie stawów:***

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.

### ***Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:***

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów lub zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

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

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

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

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

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

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach, należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

### Pominięta dawka

Jeśli pacjent zapomni wstrzyknąć produkt Simponi w zaplanowanym dniu, pominięta dawka powinna zostać przyjęta, gdy tylko sobie o tym przypomni. Należy poinformować pacjenta, że nie należy wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy podać zgodnie z następującymi wytycznymi:

- jeśli dawka jest opóźniona o mniej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie kontynuować leczenie zgodnie z pierwotnym miesięcznym schematem dawkowania.
- jeśli dawka jest opóźniona o więcej niż 2 tygodnie, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, a następnie ustalić nowy miesięczny schemat dawkowania, zaczynając od daty tego wstrzyknięcia.

### Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

### Niewydolność nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu Simponi w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

### Dzieci i młodzież

Produkt Simponi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

### **Sposób podawania leku**

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą

---

ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Instrukcje podawania leku.

### **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne.
- Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### ***Zakażenia***

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem Simponi®. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem Simponi® należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie należy zachować szczególną ostrożność, rozważając podanie produktu Simponi®. Pacjentom należy doradzić, aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia. Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Pacjentów leczonych produktem Simponi®, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłemu badaniu oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybiczne do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Simponi® przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

#### ***Gruźlica***

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt Simponi®. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebycia gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę



i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe, np. badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej, próbę tuberkulinową, badania krwi. Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Bezpieczeństwa pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, nie można rozpoczynać leczenia produktem Simponi®. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem Simponi®. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi® musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi® należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu produktem Simponi®.

### ***WZW typu B***

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając produkt Simponi®, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Pacjentów z ryzykiem wystąpienia zakażenia HBV należy odpowiednio badać w celu wykrycia wcześniejszego zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem Simponi®, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi® oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Simponi® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

### ***Nowotwory***

---

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznany. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę, nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub podczas rozważania kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność, gdy bierze się pod uwagę leczenie antagonistami TNF.

### ***Zastoinowa niewydolność serca***

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano produktu Simponi® u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie produktem Simponi® u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

### ***Przypadki neurologiczne***

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®.

### ***Operacje chirurgiczne***

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi® u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia produktem Simponi® musi być bardzo uważnie kontrolowany, czy występują u niego ewentualne zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

### ***Immunosupresja***

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF (włączając produkt Simponi®) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

### ***Zjawiska autoimmunizacyjne***

Względny niedobór TNF- $\alpha$  wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi<sup>®</sup> wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi<sup>®</sup>.

### ***Reakcje hematologiczne***

Po wprowadzeniu do obrotu produktu pojawiły się doniesienia o pancytopenii, leukopenii, neutropenii, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF. W badaniach klinicznych przy stosowaniu produktu Simponi<sup>®</sup> stwierdzano rzadko cytopenię, w tym pancytopenię. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej – dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi<sup>®</sup>.

### ***Szczepienia***

Pacjenci leczeni produktem Simponi<sup>®</sup> mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Brak jest dostępnych danych dotyczących reakcji na szczepienie, ryzyka zakażenia lub rozwoju zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących produkt Simponi<sup>®</sup>.

### ***Reakcje alergiczne***

Nie zgłaszano ciężkich alergicznych reakcji niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Simponi<sup>®</sup> w badaniach klinicznych. Związane z produktem Simponi<sup>®</sup> reakcje alergiczne niemające charakteru ciężkiego występowały w badaniach klinicznych. Stwierdzano pokrzywkę, skurcz oskrzeli i nadwrażliwość. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Simponi<sup>®</sup> i rozpocząć właściwe leczenie.

### ***Ciąża i laktacja***

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania golimumabu u kobiet w ciąży. Ze względu na hamujące działanie na TNF, golimumab podawany w okresie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój embrionalny, płodowy, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Nie zaleca się stosowania golimumabu u kobiet w ciąży. Golimumab powinien być stosowany w ciąży tylko wówczas, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, aby zapobiec zajściu w ciążę. Stosowanie środków antykoncepcyjnych powinno

---

obejmować również okres co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu ostatniego leczenia golimumabem.

Nie wiadomo, czy golimumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany po podaniu doustnym. Wykazano, że golimumab przenika do mleka małp. Biorąc pod uwagę, że ludzkie immunoglobuliny przenikają do mleka, kobiety nie powinny karmić piersią co najmniej przez 6 miesięcy po leczeniu golimumabem.

### ***Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu***

Nie badano wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Produkt Simponi® w niewielkim stopniu może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Simponi® mogą wystąpić zawroty głowy.

## **1.3 Komparatory**

### **1.3.1 Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów w Polsce**

W Polsce leczenie pacjentów z ŁZS inhibitorami TNF- $\alpha$  jest obecnie realizowane w ramach programu lekowego.<sup>46</sup> Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. w ramach programu finansowane jest leczenie adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem.

Do programu kwalifikuje się:

#### **1) pacjentów z ustalonym rozpoznaniem ŁZS:**

Diagnozę ŁZS należy postawić na podstawie kryteriów Benneta lub CASPAR, jak poniżej:

a) kryteria diagnostyczne Benneta:

i) kryterium obowiązkowe:

wywiad dotyczący łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej,

ii) kryteria dodatkowe:

(1) obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda),

- (2) obecność palców „kiełbaskowatych” głównie stóp (dactylitis),
- (3) niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp,
- (4) nieobecność guzków reumatoidalnych,
- (5) negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy,
- (6) nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk),
- (7) obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub syndesmofitów (czasami nietypowych) lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Chorobę można rozpoznać, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i co najmniej 3 kryteria dodatkowe.

b) kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów wg CASPAR

Należy ustalić zapalną chorobę stawów oraz co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej:

- i) łuszczyca obecnie – 2 pkt.,
- ii) wywiad łuszczycy – 1 pkt,
- iii) wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy – 1 pkt,
- iv) dactylitis – 1 pkt,
- v) brak czynnika reumatoidalnego – 1 pkt,
- vi) dystrofia paznokci – 1 pkt.

**2) pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby:**

W przypadku zajęcia stawów obwodowych aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii przynajmniej dwóch leków modyfikujących podawanych przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii lub kombinacji.

Należy aktywną postać choroby udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie z 5 wymienionych poniżej kryteriów zapalenia stawów lub wszystkie kryteria dermatologiczne:

- a) kryteria reumatologiczne:
  - i) co najmniej 5 obrzękniętych stawów z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
  - ii) co najmniej 5 tkliwych stawów z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

- 
- iii) ogólna ocena przez pacjenta aktywności choroby jest określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,
  - iv) ogólna ocena przez lekarza aktywności choroby jest określana jako aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,
  - v) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów;
- b) kryteria dermatologiczne:
- i) zmiany skórne spełniające kryteria; PASI więcej niż 10,
  - ii) DLQI więcej niż 10,
  - iii) BSA więcej niż 10,
  - iv) przy spełnieniu wszystkich powyższych kryteriów dermatologicznych wymagane dla kwalifikacji jest zajęcie 3 stawów; ocena powinna być dokonana przez lekarza-eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów,
  - v) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza-eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów;

W przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych należy kwalifikować chorych z:

- 1) zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- 2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;

Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria:

- a) wartość BASDAI większa lub równa 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;
- b) ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;

- c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna być większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;

### **3) pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki**

Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki modyfikujące jest niezadowalająca, należy udokumentować nieskuteczność takiego leczenia:

- a) w zakresie stawów obwodowych – nieskuteczność leczenia stwierdza się, gdy podawano co najmniej dwa leki modyfikujące chorobę, w tym metotreksat, z których każdy powinien być stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub w przypadku leczenia skojarzonego nie krócej niż 6 miesięcy, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji; rekomendowane dawki dla metotreksatu wynoszą 25 mg jeden raz w tygodniu, dla sulfasalazyny – 3 g/dobę, dla leflunomidu – 20 mg jeden raz dziennie, a dla cyklosporyny – od 3 do 5mg/kg m.c./dobę;
- b) w przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych – za nieskuteczność leczenia przyjmuje się niezadowalającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, stosowane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (niepodawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.

W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu.

Do programu kwalifikuje się także pacjentów, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika, lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków – inhibitorów TNF alfa, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana do momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku, wtedy terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku z grupy inhibitorów TNF alfa. W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u chorego wykonać jedynie badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami zawartymi w podrozdziale aktywna i ciężka postać choroby i określić, czy chory spełnia nadal warunki udziału w programie terapeutycznym. Terapia jest realizowana lekiem stosowanym uprzednio, jeżeli był skuteczny. Jeżeli przerwa była dłuższa niż 26 tygodni, chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.

---

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania małej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% – monitorowanie leczenia w stosunku do stanu chorego na wizycie kończącej leczenie w programie w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych, lub pacjent, który spełnia kryteria włączenia do programu w przypadku dominującego zajęcia stawów osiowych, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało małą aktywność choroby.

### **Kryteria kontynuacji programu terapii biologicznej lub zamiany jednej cząsteczki inhibitora TNF alfa na inną:**

Po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby:

- a) wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów obwodowych
- lub
- b) wyrażonej wartością BASDAI mniejszą niż 3 utrzymującą się dłużej niż przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów osiowych.

W przypadku pacjenta, u którego stwierdzono nietolerancję na lek – inhibitor TNF alfa, od którego rozpoczęto leczenie, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF alfa wskazanego jako terapia alternatywna, ale jest to możliwe wyłącznie w przypadku udokumentowania uzyskania adekwatnej odpowiedzi na lek, który spowodował nietolerancję oraz nieutracenia jej po kolejnych 12 tygodniowych okresach oceny wyników leczenia. Wymagane jest też udokumentowanie dokonania zgłoszenia działania niepożądanego zastosowanego leku, które spowodowało zaprzestanie jego stosowania. Nie należy zamieniać jednego leku – inhibitora TNF alfa na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego.

### Leki należy podawać wg następującego schematu:

- **adalimumab** należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
- **etanercept** należy podawać w dawce 50 mg podskórnym co tydzień;
- **infliksymab** należy podać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.



Terapia powyższymi lekami nie wymaga równoczesnego podawania metotreksatu, ale u chorego z zapaleniem stawów obwodowych zalecane jest równoczesne jego podawanie w pełnej dawce 25 mg/tydzień, jeżeli nie ma przeciwwskazań.

**Zmiana terapii na inną**, wymienioną w programie, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:

- a) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze,
- b) wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku – inhibitora TNF alfa,
- c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem klinicznym pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego.

Leczenie biologiczne należy regularnie monitorować. Po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF, chorego powinno się poddać dokładnej ocenie skuteczności zastosowanej terapii aby ustalić, czy osiągnięto adekwatną odpowiedź na leczenie.

- a) W przypadku zajęcia stawów obwodowych za adekwatną odpowiedź na leczenie należy uznać zmniejszenie przynajmniej o 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie aktywności choroby w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę według chorego, jak i lekarza.
- b) U chorych z zajęciem kręgosłupa za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa od 4.
- c) Analizie należy również poddać w tym okresie zmniejszenie wskaźników ostrej fazy we krwi (OB i CRP) i dane z badania przedmiotowego.

## **Zakończenie udziału w programie lekowym**

### W przypadku zajęcia stawów obwodowych:

- a) nie uzyskano u chorego adekwatnej dobrej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach leczenia;
- b) jeżeli u chorego w trakcie zaplanowanych wizyt co 12 tygodni stwierdza się w następujących po sobie dwóch badaniach kontrolnych (w odstępie nie dłuższym niż 3 miesiące) ponowne zwiększenie któregośkolwiek z czterech parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego i lekarza) tak, że chory ponownie nie spełnia warunków poprawy;

- 
- c) uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
- d) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
- reakcja alergiczna na lek,
  - zakażenie o ciężkim przebiegu,
  - objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązane z amyloidozą),
  - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
  - stwierdzenie choroby nowotworowej,
  - stwierdzenie zespołu toczniopodobnego,
  - stwierdzenie wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.

W przypadku zajęcia stawów osiowych:

- 1) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia;
- 2) jeżeli w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym, dwóch kolejnych okresach 12-tygodniowych stwierdza się nieutrzymanie kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i pacjent kończy udział w programie;
- 3) uzyskanie przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI mniejszą niż 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
- 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
  - a) reakcja alergiczna na lek,
  - b) zakażenie o ciężkim przebiegu,
  - c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązane z amyloidozą),
  - d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
  - e) stwierdzenie choroby nowotworowej,
  - f) stwierdzenie zespołu toczniopodobnego,
  - g) stwierdzenie wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.

### **1.3.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

### 1.3.3 [REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>†</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnej na stronie EMA.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

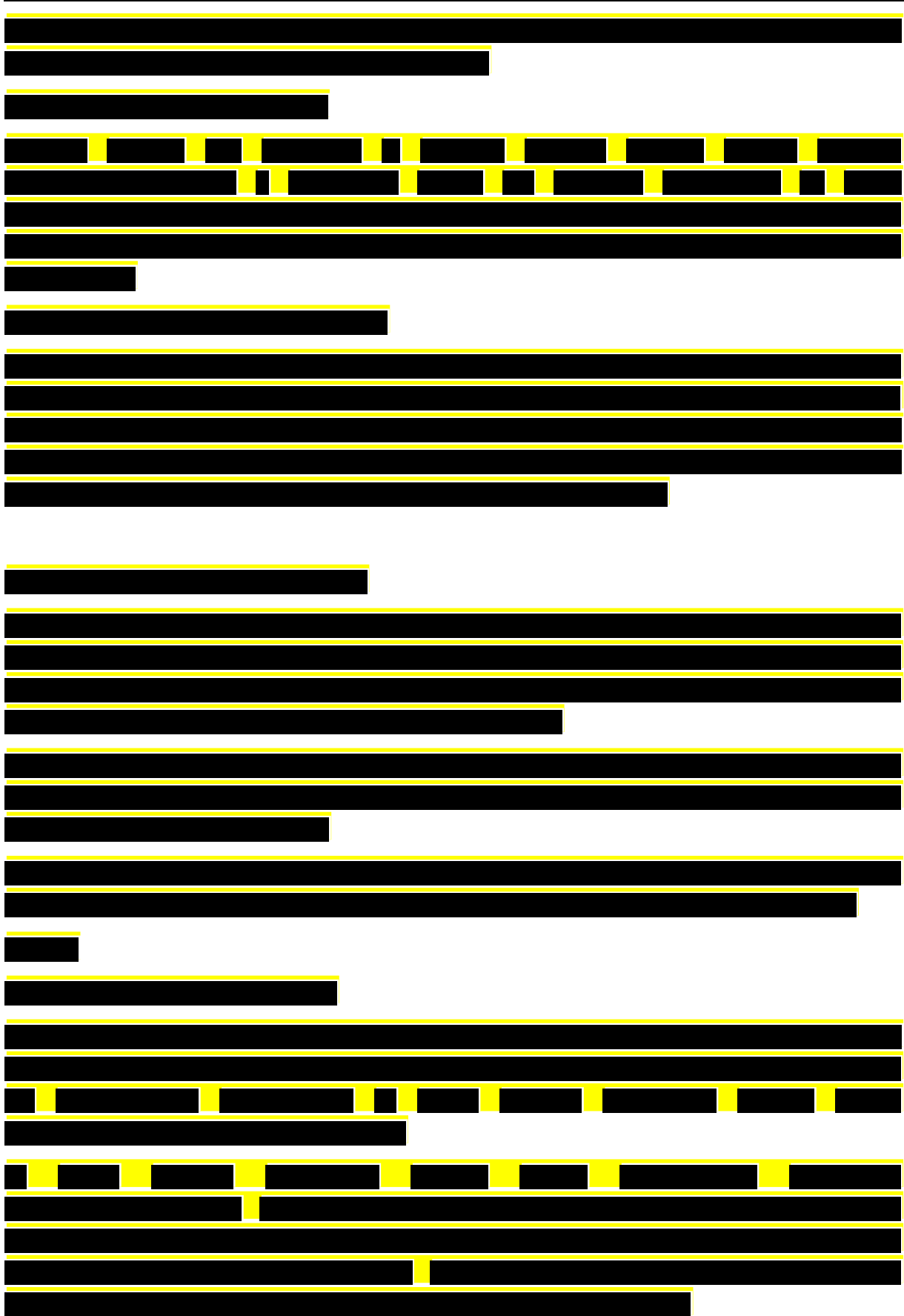
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

---

[Redacted text block]



## 1.4 Ocenianie punkty końcowe

Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia ŁZS. Według zaleceń OMERACT 8 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) ocena nasilenia ŁZS powinna obejmować:

- ocenę stawów obwodowych (SJC66 i TJC68),
- ból – ocenę pacjenta w skali numerycznej lub VAS,
- ocenę ogólnej aktywności choroby przez pacjenta,
- oceną funkcji fizycznych (np. ocena HAQ),
- ocenę jakości życia w skali generycznej (np. SF-36) lub specyficznej (np. PsAQaL),
- ocenę zmęczenia (np. FACIT),
- oceną wskaźników stanu zapalnego (OB lub CRP).<sup>47</sup>

Ocenę odpowiedzi na leczenie w przypadku stawów obwodowych można przeprowadzić w oparciu o kryteria stosowane w RZS, tj.: kryteria odpowiedzi ACR (20/50/70), EULAR, DAS28 lub kryteria specyficzne dla ŁZS – PsARC (patrz niżej). W przypadku postaci osiowej przydatne mogą być kryteria stosowane w ZZSK, np. wynik BASDAI. Zajęcie skóry ocenia się przy użyciu indeksu PASI – patrz niżej.

Kryteria odpowiedzi na leczenie artropatii łuszczykowej – **PsARC** (ang. Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria) pierwotnie służyły do oceniania skuteczności leczenia ŁZS sulfasalazyną.<sup>48</sup> Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC występuje, jeśli 2 z 4 następujących kryteriów ulegną poprawie (jednym z nich musi być bolesność lub opuchlizna stawów) oraz nie wystąpi pogorszenie w żadnej z kategorii:

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

Kryteria odpowiedzi **ACR** (ACR 20, ACR 50, ACR 70), opracowane przez American College of Rheumatology.<sup>49</sup>

Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
  - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),

- 
- ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
  - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP).

Jeśli pacjent zaobserwuje przynajmniej 20% poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów (kryterium 1 i 2), a także w przynajmniej 3 z 5 kryteriów, mówimy o poprawie wg kryteriów ACR20. W sposób analogiczny definiujemy odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 i ACR70. W ocenie odpowiedzi na leczenie ŁZS stosuje się również zmodyfikowaną formę ACR. Aktywność choroby określa się oceniając bolesność 78 stawów i opuchliznę 76 stawów. Do 68 bolesnych i 66 opuchniętych stawów dodano dodatkowo 8 stawów międzypaliczkowych w palcach i 2 stawy nadgarstkowo-śródręczne. Odpowiedź ACR20 jest powszechnie uważana za minimalną klinicznie istotną odpowiedź. ACR50 z kolei uważana jest za wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie oraz istotnej z punktu widzenia pacjenta. ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.

Stopień nasilenia zmian łuszczykowych można oceniać korzystając z indeksu **PASI** (ang. Patient Specific Index).<sup>50</sup> Indeks ten, opracowany w roku 1978 przez Fredrikssona, jest jednym z częściej stosowanych w ocenie nasilenia zmian łuszczykowych. Wskaźnik ten obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych. Dodatkowo uwzględnione są takie czynniki, jak zaczerwienienie, złuszczenie, naciek zapalny. Kryteria oceny PASI:

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

$(Z+N+Ł) \times$  wynik powierzchniowy  $\times$  współczynnik powierzchniowy

Zakres skali waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki pochodzące z tej skali to PASI 50, 75 i 90. Podawane w procentach, oznaczają redukcję odpowiednio o 50%, 75% i 90%.

Skuteczność leczenia ocenia się również za pomocą wskaźnika **DAS** (disease activity score) opracowanego przez van der Heijde.<sup>51</sup> Wskaźnik DAS jest używany zarówno w formie pełnej, kiedy to ocenie poddaje się 44 stawy, jak i w formie uproszczonej, kiedy ocenia się tylko 28 stawów. DAS oblicza się korzystając z następującego wzoru:

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

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

DAS28 oblicza się korzystając z następującego wzoru:<sup>52</sup>

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

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

Wynik końcowy mieści się w zakresie (0-6). DAS28 < 3,2 określany jest jako niska aktywność choroby, 3,2-5,1 – średnia, wynik >5,1 uważany jest za stan wysokiej aktywności choroby. Im mniejsza wartość, tym lepszy jest stan chorego.

Kryteria odpowiedzi EULAR oparte są na skalach aktywności choroby DAS i DAS28 oraz zmianie wyników uzyskiwanych w tych skalach – patrz tabela 4.

Tabela 4. Kryteria odpowiedzi EULAR.

		Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia		
		>1,2	0,6-1,2	<0,6
Obecna wartość DAS28	<3,2	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
	3,2-5,1	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
	>5,1	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

(na podstawie M. Wiśłowska i wsp.)<sup>53</sup>

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (*Health Assessment Questionnaire, HAQ*) to forma samooceny chorego dotyczącej zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia.<sup>54</sup> Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – *HAQ Disability Index*. Ocena wydolności fizycznej jest określana na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez chorego. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji dotyczących różnych sfer codziennej aktywności, a są to:

- ubieranie się i mycie,
- poranne wstawanie,
- jedzenie,
- chodzenie,
- higiena osobista,
- podnoszenie,
- chwytanie,

- 
- czynności ruchowe.

Chory ocenia różnego rodzaju czynności wchodzące w skład tych sekcji w 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest wartością średnią z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość HAQ, tym mniejsza sprawność chorego. Na potrzeby ŁZS, HAQ DI został zwalidowany przez Hustedę.<sup>55</sup>

Formularz **SF-36** (The Medical Outcome Study Short Form 36) jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia.<sup>56</sup> Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

Ocenę zmian radiologicznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu skali Sharpa (Total Sharp Score) lub jej modyfikacji.

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , tj.: golimumabu (Simponi®), ██████████ w terapii łuszczycowego zapalenia stawów.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli mężczyźni i kobiety z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>golimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem</li> </ul>
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność oceniana jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby</li> <li>aktywność choroby</li> <li>progresję choroby</li> <li>funkcjonowanie pacjentów</li> <li>jakość życia</li> </ul> <p>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość działań niepożądanych</li> <li>częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych</li> </ul> <p>W szczególności oceniono wpływ na odpowiedź na leczenie oceniane wg kryteriów PsARC, ACR (20, 50, 70) oraz DAS28</p>

---

## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz – bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych – dostępne książki abstraktów z konferencji: European League Against Rheumatism (EULAR) – Annual European Congress of Rheumatology z lat 2002-2009 oraz American College of Rheumatology (ACR) – Annual Scientific Meetings z lat 2006-2009.
- Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
  - Center for Reviews and Dissemination,
  - Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ( [REDACTED] ). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 29.08.2012.

### 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

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

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

- Badana populacja:
  - dorośli pacjenci (wiek  $\geq$  18 lat) z rozpoznaniem ŁZS,
- Badana interwencja:
  - golimumab w monoterapii lub terapii łączonej z metotreksatem
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów;
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych);
  - jakość życia.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją

---

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- [REDACTED]
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.
- Badania o okresie obserwacji krótszym niż 12 tygodni (interwencja i komparatory).

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania).

### 3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (aneks 9). Prace oceniano także pod kątem:

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (O.A., T.M.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.



## 3.2 Strategia analizy badań

### 3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (WMD – *weighted mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2007.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji Rigby 2011 i Barra 2009 oszacowano istotność kliniczną. Za istotną klinicznie poprawę w kwestionariuszu HAQ-DI uznaje się w zależności od źródła, wartość  $> 0,2$  lub  $> 0,22$ .<sup>57,58</sup>

### 3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (relative risk, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.6 oraz arkusza Excel 2007.

---

## 4 Wyniki

### 4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwań baz danych 1343 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod kątem zgodności z tematem opracowania. Następnie 41 pełnych tekstów poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do opracowania włączono [REDACTED]

Dodatkowo w toku przeszukiwań abstraktów konferencyjnych z konferencji ACR i EULAR zidentyfikowano 38 abstraktów, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

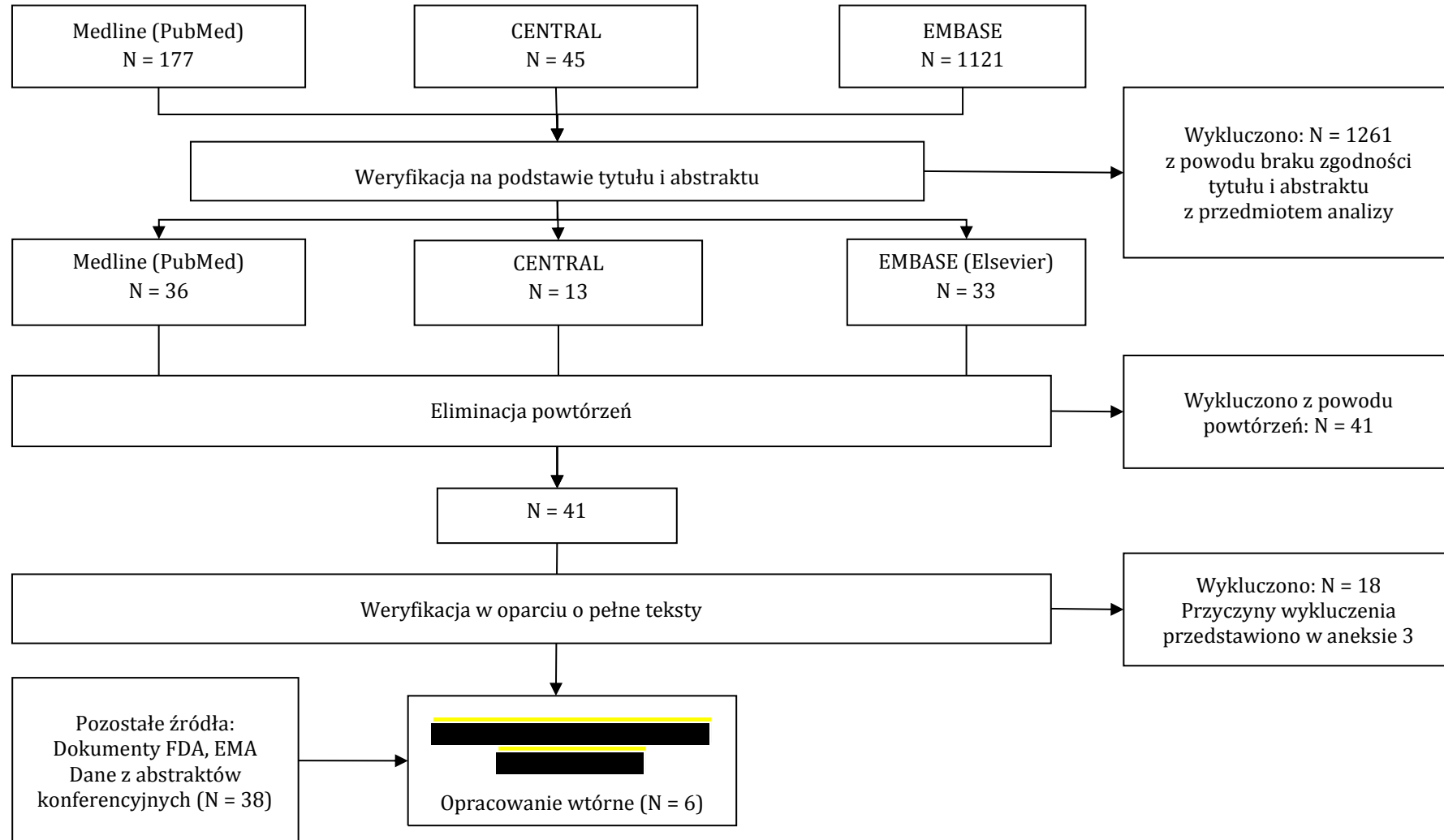
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych zidentyfikowano sześć opracowań spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa – Oldfield 2009, Boyce 2010, Dommasch 2011, Donahue 2012, Lamel 2012 i Yang 2012.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami [REDACTED] w zakresie selekcji prac.

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.



---

## 4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

### 4.2.1 Golimumab

Badanie GO-REVEAL zostało opisane w pełnym raporcie (Kavanaugh 2009). Dodatkowe dane dotyczące badania uzyskano z abstraktów konferencyjnych ACR i EULAR (patrz aneks 2). W badaniu kontrolną dla golimumabu podawanego w dawce 50 lub 100 mg było placebo. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Autorzy nie opisali szczegółów procesu zaślepienia badania. Protokół badania w warunkach podwójnie ślepej próby zakładał 24-tygodniowy okres badania, niemniej jednak pacjentów z grupy placebo i z grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg, którzy w 16 tygodniu obserwacji spełniali kryteria wczesnego wyjścia, przydzielono (w warunkach podwójnie ślepej próby) odpowiednio do grup leczonych golimumabem w dawce 50 mg albo golimumabem w dawce 100 mg. W niniejszym opracowaniu oceniano wyniki dotyczące grupy otrzymujących golimumab w dawce 50 mg, bez uwzględnienia wyników grupy otrzymujących golimumab w dawce 100 mg. Kryteria wczesnego wyjścia obejmowały <10% zmniejszenie zarówno bolesności, jak i opuchlizny stawów. Wyniki w 24 tygodniu obserwacji dla pacjentów, którzy po 16 tygodniu spełnili kryteria wczesnego wyjścia, były traktowane tak jak w przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie, tj. pacjenci ci mimo uzyskania odpowiedzi na leczenie traktowani byli jako pacjenci, którzy nie uzyskali tej odpowiedzi.

Pacjenci włączani do badania byli selekcyonowani na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania szczegółowo opisano w aneksie 4. Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania randomizowano w stosunku 1:1,3:1,3 odpowiednio do grupy placebo, grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg oraz grupy leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Proces randomizacji został przeprowadzony przy użyciu centralnego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i był skuteczny – badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. W aneksie 5 szczegółowo przedstawiono porównanie wyjściowych parametrów demograficznych i klinicznych.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali zaplanowany 24-tygodniowy okres badania wyniósł 10,6% w grupie placebo, 6,2% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i 2,7% w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Przyczyny przerwania badania zostały szczegółowo opisane przez autorów – patrz aneks 6.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli zaplanowanego 24-tygodniowego okresu badania, włączając pacjentów, których po 16 tygodniu przeniesiono do innych grup niż wynikało to z randomizacji, wyniósł 45,1% w grupie placebo i 19,2% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg.

Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę ITT. Do analizy skuteczności włączano wszystkich randomizowanych pacjentów, a do analizy bezpieczeństwa wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

Badanie przeprowadzono z udziałem stosunkowo licznej grupy pacjentów (405 randomizowanych pacjentów) w 58 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie.

Protokół badania został szczegółowo opisany i nie uległ zmianie w trakcie jego przeprowadzania.

W badaniu szczegółowo opisano zastosowane metody statystyczne oraz podano uzasadnienie liczebności badanej populacji.

Badanie było sponsorowane przez producenta leków i udział sponsora został opisany.

#### 4.2.2 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



---

#### **4.3.1 Oldfield 2009**

W zidentyfikowanym opracowaniu obok farmakologicznych właściwości golimumabu przedstawiono wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w ZZSK, łuszczycowym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa golimumabu w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych zidentyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Medline, EMBASE oraz AdisBase. Dodatkowe piśmiennictwo zidentyfikowano w oparciu o referencje w zidentyfikowanym wcześniej piśmiennictwie. Autorzy nie przedstawili szczegółowej strategii poszukiwania piśmiennictwa. Autorzy zidentyfikowali i włączyli do przeglądu 5 kontrolowanych badań klinicznych III fazy, w tym jedno dotyczące terapii ŁZS – badanie GO-REVEAL. Autorzy opracowania nie przeprowadzili krytycznej oceny zidentyfikowanych dowodów, ale ograniczyli się do ogólnego przedstawienia głównych wyników badania. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego wyników ekstrahowanych z badania GO-REVEAL.

#### **4.3.2 Boyce 2010**

W opracowaniu przedstawiono właściwości farmakologiczne i farmakokinetyczne golimumabu, a także skuteczność zastosowania golimumabu w RZS, ŁZS i ZZSK. Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa golimumabu w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych zidentyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane m.in. w bazach PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do kwietnia 2010 roku. Autorzy nie przedstawili dokładnej strategii poszukiwania piśmiennictwa. Do przeglądu włączono 7 badań opisujących zastosowanie golimumabu w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (5 badań), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (1 badanie) oraz łuszczycowego zapalenia stawów (badanie GO-REVEAL). Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego wyników ekstrahowanych z badania GO-REVEAL.

#### **4.3.3 Dommasch 2011**

Celem zidentyfikowanego przeglądu systematycznego była ocena ryzyka wystąpienia infekcji i nowotworów u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych antagonistami TNF-alfa. Przegląd objął badania dotyczące łuszczyca plackowatej oraz łuszczycowego zapalenia stawów, w których stosowano etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab i certolizumab w porównaniu z placebo. Autorzy



przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął publikacje indeksowane w bazach Medline, EMBASE, Cochrane i ClinicalTrials.gov z datą odcięcia do 30 lipca 2009 roku. Autorzy nie przedstawili szczegółowej strategii poszukiwania piśmiennictwa. Zidentyfikowano i włączono do przeglądu 20 kontrolowanych badań klinicznych III fazy, w tym 7 dotyczących terapii ŁZS. Wśród zidentyfikowanych badań znalazło się jedno badanie oceniające stosowanie golimumabu w ŁZS – badanie GO-REVEAL. W grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg raportowano wystąpienie jednej ciężkiej infekcji i brak nowotworów, w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg zarejestrowano również jedną ciężką infekcję i 3 przypadki wystąpienia nowotworu. W grupie placebo nie zgłaszano żadnych nowotworów, ale aż u 4 chorych wystąpiła ciężka infekcja.

#### **4.3.4 Donahue 2012**

Celem zidentyfikowanego przeglądu systematycznego było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów z doustnymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Autorzy przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął publikacje indeksowane w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane Library i International Pharmaceutical Abstracts publikowane od 1980 roku do lutego 2011 r. Autorzy przedstawili szczegółową strategię poszukiwania piśmiennictwa. W toku przeszukiwania nie zidentyfikowano badań head-to-head. Do przeglądu włączono 10 kontrolowanych placebo badań klinicznych, w tym jedno badanie oceniające stosowanie golimumabu w ŁZS – badanie GO-REVEAL. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego wyników ekstrahowanych z badania GO-REVEAL.

#### **4.3.5 Lamel 2012**

Celem przeglądu systematycznego Lamel 2012 była ocena skuteczności leków biologicznych w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Autorzy oceniali odsetek odpowiedzi w grupie placebo w porównaniu z grupą interwencji w celu zidentyfikowania czy projekt badania i sposób jego przeprowadzenia mogą mieć wpływ na odpowiedź w grupie placebo. Przeprowadzono systematyczny przegląd randomizowanych kontrolowanych placebo badań klinicznych, w których oceniano wpływ etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, ustekinumabu, alefaceptu i efalizumabu na Psoriasis Area Severity Index. Przegląd objął prace indeksowane w bazach PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science i clinicaltrials.gov publikowane od 2010 roku do 30 sierpnia 2011 r. Autorzy nie przedstawili szczegółowej strategii poszukiwania piśmiennictwa, a jedynie słowa kluczowe. Do przeglądu

---

włączono 31 kontrolowanych placebo badań klinicznych, w tym jedno badanie oceniające stosowanie golimumabu w ŁZS – badanie GO-REVEAL. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego wyników ekstrahowanych z badania GO-REVEAL. Metaanaliza wykazała statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi w grupie placebo, szczególnie w badaniach, w których kryterium włączenia była stabilna choroba i wyższe wartości PASI, a także w badaniach dłuższych.

#### 4.3.6 Yang 2012

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) przeprowadził ocenę skuteczności klinicznej oraz kosztów stosowania golimumabu w leczeniu czynnej postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Skuteczność kliniczną oceniono na podstawie jednego randomizowanego kontrolowanego badania III fazy – GO-REVEAL, w którym golimumab porównywano z placebo w grupie chorych, u których występowały objawy choroby mimo wcześniejszego leczenia LMPCh lub NLPZ. Golimumab 50 mg po 14 tygodniach leczenia istotnie poprawia odpowiedź na leczenie: ACR20 (RR=5,73 [95%CI: 3,24; 10,56], Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) (RR=3,45 [95%CI: 2,49; 4,87]) oraz Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 (RR=15,95 [95%CI: 4,62; 59,11]). Wyniki po 24 tygodniach wskazują na utrzymanie odpowiedzi na leczenie, a obserwacja przedłużona prowadzona w warunkach otwartych potwierdza skuteczność leczenia również w 52 i 104 tygodniu. Autorzy nie zidentyfikowali kontrolowanych badań porównujących skuteczność head-to-head różnych leków biologicznych. W celu oceny i porównania skuteczności etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i golimumabu, przeprowadzono metaanalizę sieciową. Wyniki wskazały na nieco niższą skuteczność golimumabu w porównaniu z komparatorami biologicznymi. Zgodnie z przeprowadzoną oceną technologii medycznej, golimumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w przypadku czynnej postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, jeśli jest stosowany zgodnie z tym, co opisano w dokumencie *Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis* (NICE technology appraisal guidance 199) oraz pod warunkiem, że producent zapewni takim samym kosztem dla dawki 100 mg, jak w przypadku dawki 50 mg.



[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 6 Analiza wyników badań pierwotnych

Analiza wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia golimumabem objęła jedno badanie: GO-REVEAL. Analiza wyników objęła dane z 14 i 24 tygodnia obserwacji. Należy podkreślić, że wyniki obserwacji w 24 tygodniu badania obejmują populację, która w 16 tygodniu częściowo zmieniła alokację do grup terapeutycznych. W związku z powyższym analiza danych z 24 tygodnia dotyczyła jedynie zmiennych kategorycznych dla których protokół badania zakładał przeniesienie wyników z 12

[Redacted content]







[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

○ [redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 6.1.2 Odpowiedź ACR50

#### 6.1.2.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 34% i 2%;  $p<0,001$ ) – patrz tabela 12.

Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 31% i 4%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 13.

Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo.

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



---

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

---

[REDACTED]

[REDACTED]

---

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

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[REDACTED]

---

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

---

[redacted]

[redacted]

---

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

---

[redacted]

---

[redacted]

---

[redacted]

[REDACTED]

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

### 6.1.3 Odpowiedź ACR70

#### 6.1.3.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 11% i 2%; p=0,01) – patrz tabela 19.

Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 17% i 2%; p=0,002) – patrz tabela 20.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████

██████████

██████████	██████████		██████████		██████████	██████████	██████████
	N	n (%)	N	n (%)			
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

## 6.1.4 PsARC

### 6.1.4.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 73% i 21%;  $p<0,001$ ) – patrz tabela 26.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 70% i 29%;  $p<0,001$ ) – patrz tabela 27.





[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

## 6.1.5 PASI 50

### 6.1.5.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z co najmniej 50% poprawą indeksu PASI w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 59% i 10%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 33.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z co najmniej 50% poprawą indeksu PASI w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 76% i 8%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 34.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

[Redacted]

[Redacted]

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

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



██████████					
██████████					
██████████					
██████████	██████████			██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 6.1.6 PASI75

### 6.1.6.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z co najmniej 75% poprawą indeksu PASI w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 40% i 3%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 40.

Tabela 40. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z co najmniej 75% poprawą indeksu PASI w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 56% i 1%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 41.

Tabela 41. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



**6.1.7 PASI90**

**6.1.7.1 Golimumab**

Odsetek pacjentów z co najmniej 90% poprawą indeksu PASI w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 21% i 0%; p=0,02) – patrz tabela 47.

Tabela 47. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

W badaniu GO-REVEAL odsetek pacjentów z co najmniej 90% poprawą indeksu PASI w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 32% i 0%; p=0,006) – patrz tabela 48.

Tabela 48. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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



[Redacted content]

**6.1.8 DAS28-CRP**

**6.1.8.1 Golimumab**

Pacjenci otrzymujący golimumab w dawce 50 mg uzyskali istotnie wyższą poprawę wyniku DAS28 w 14. i 24. tygodniu badania w porównaniu z grupą otrzymujących placebo – patrz tabela 52 oraz 53.

Tabela 52. Zmiana wyniku DAS28 – CRP w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	-1,38 (1,16)	113	-0,18 (0,78)	-1,2 (-1,44; 0,96)	<0,001

Tabela 53. Zmiana wyniku DAS28 – CRP w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	-1,43 (1,34)	113	-0,12 (0,97)	-1,31 (-1,58; -1,03)	<0,001

## 6.1.9 Odsetek pacjentów z odpowiedzią według EULAR

### 6.1.9.1 Golimumab

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 66% i 24%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 54.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	96 (65,8)	113	27 (23,9)	2,75 (1,94; 3,90)	<0,001	2,4 (1,4; 4,5)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg kryteriów EULAR w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio: 64% i 24%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela 55.

Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR w 24 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	94 (64,4)	113	27 (23,9)	2,69 (1,90; 3,83)	<0,001	2,5 (1,5; 4,7)

## 6.1.10 HAQ

### 6.1.10.1 Golimumab

W 24. tygodniu obserwacji pacjenci leczeni golimumabem w dawce 50 uzyskali istotnie większą poprawę wyniku HAQ w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela 56.

---

Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupach przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.<sup>57,58</sup>

Tabela 56. Zmiana wyniku HAQ w 24 tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

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

### 6.1.11 SF-36 PCS

#### 6.1.11.1 Golimumab

W 14. tygodniu obserwacji pacjenci leczeni golimumabem w dawce 50 mg uzyskali istotnie większą poprawę wyniku SF-36 PCS (komponenta fizyczna) w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela 57.

Tabela 57. Średnia zmiana SF-36 PCS w 14 tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	6,53 (8,88)	113	0,63 (7,68)	5,90 (3,88; 7,92)	<0,001

[Redacted content]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 6.2 Bezpieczeństwo leczenia

### 6.2.1 Działania niepożądane ogółem

#### 6.2.1.1 Golimumab

Ogólna częstość działań niepożądanych w badaniu GO-REVEAL wyniosła 67,8% i 59,3% odpowiednio w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i w grupie placebo – patrz tabela 60.

Tabela 60. Działania niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	99 (67,8)	113	67 (59,3)	1,14 (0,95; 1,38)	0,16

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 6.2.2 Poważne działania niepożądane

### 6.2.2.1 Golimumab

Częstość poważnych działań niepożądanych była porównywalna w grupie placebo i w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg (odpowiednio 2,1% i 6,2%) – patrz tabela 62.

Tabela 62. Poważne działania niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	3 (2,1)	113	7 (6,2)	0,33 (0,09; 1,25)	0,10

[REDACTED]

[REDACTED]

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 6.2.3 Poważne infekcje

### 6.2.3.1 Golimumab

Poważne infekcje wystąpiły u 1 pacjenta w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz u 4 pacjentów w grupie placebo (p=ns) – patrz tabela 65.

Tabela 65. Poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	1(0,7)	113	4(3,5)	0,19 (0,02; 1,71)	0,14

[redacted]						[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

## 6.2.4 Infekcje górnych dróg oddechowych

### 6.2.4.1 Golimumab

Ze wszystkich działań niepożądanych, najczęściej obserwowano infekcje górnych dróg oddechowych. Różnice w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela 67.

Tabela 67. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	17 (11,6)	113	7 (6,2)	1,88 (0,81; 4,38)	0,14

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]						[redacted]	
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

**6.2.5 Zapalenie nosogardła**

**6.2.5.1 Golimumab**

Częstość występowania zapalenia nosogardła była porównywalna w grupie placebo i w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg – tabela 70.

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

[Redacted text block]

[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 6.2.6 Ból głowy

### 6.2.6.1 Golimumab

Częstość występowania bólu głowy była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 72.

Tabela 72. Ból głowy – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	7(48)	113	8(7,1)	0,68 (0,25; 1,81)	0,44

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.2.7 Ból pleców

### 6.2.7.1 Golimumab

Częstość występowania bólu pleców była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 75.



Częstość występowania bólu pleców była porównywalna pomiędzy obiema dawkami golimumabu – tabela 75.

Tabela 75. Ból pleców – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	6 (4,1)	113	5 (4,4)	0,93 (0,29; 2,97)	0,90

██████████

██

██

██

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 6.2.8 Biegunka

### 6.2.8.1 Golimumab

Częstość występowania biegunki była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 77.

Tabela 77. Biegunka – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	5(3,4)	113	4(3,5)	0,97 (0,27; 3,52)	0,96

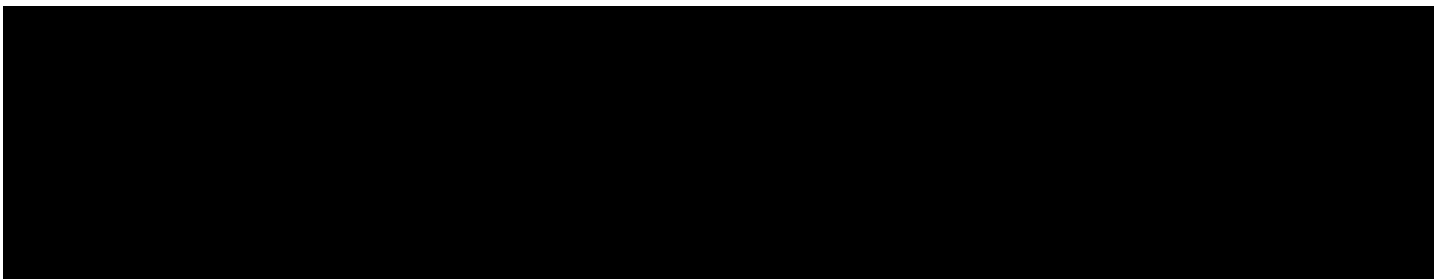
██████████

██

██

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

[REDACTED]



## 6.2.9 Nadciśnienie

### 6.2.9.1 Golimumab

Częstość występowania nadciśnienia była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 79.

Tabela 79. Nadciśnienie – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	10(6,8)	113	5(4,4)	1,55 (0,54; 4,40)	0,41

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

██████████						
██████████	██████████		██████████		██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## 6.2.10 Kaszel

### 6.2.10.1 Golimumab

Częstość występowania kaszlu była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 81.

Tabela 81. Kaszel – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	7 (4,8)	113	5 (4,4)	1,08 (0,35; 3,32)	0,89

## 6.2.11 Rumień w miejscu ukłucia

### 6.2.11.1 Golimumab

Rumień w miejscu ukłucia występował z porównywalną częstością wśród pacjentów przyjmujących golimumab w dawce 50 mg i placebo – patrz tabela 82.

Tabela 82. Rumień w miejscu ukłucia – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	4 (2,7)	113	2 (1,8)	1,55 (0,29; 8,30)	0,61

## 6.2.12 Nudności

### 6.2.12.1 Golimumab

Częstość występowania nudności była porównywalna pomiędzy grupą placebo a grupą leczonych golimumabem w dawce 50 mg – patrz tabela 83.

Tabela 83. Nudności – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
GO-REVEAL	146	4 (2,7)	113	5 (4,4)	0,62 (0,17; 2,25)	0,47

## 6.2.13 Parametry laboratoryjne

### 6.2.13.1 Golimumab

Nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach laboratoryjnych pomiędzy golimumabem w dawce 50 mg a placebo – tabela 84.

Tabela 84. Parametry laboratoryjne – golimumab 50 mg vs placebo.

	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Wyraźnie podwyższony poziom ALAT	146	3 (2,1)	113	4 (3,5)	0,58 (0,13; 2,54)	0,47
Wyraźnie podwyższony poziom AspAT	146	2 (1,4)	113	3 (2,7)	0,52 (0,09; 3,04)	0,46
Wyraźnie podwyższona bilirubina	146	4 (2,7)	113	2 (1,8)	1,55 (0,29; 8,30)	0,61
Przeciwciała anti-golimumab	114	5 (4,4)	-	-	-	-





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

[REDACTED]

Do dnia 29.08.2012 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu – badanie GO-REVEAL.

[REDACTED]

Tabela 86. Ocena jakości dowodów – golimumab w leczeniu ŁZS.

Populacja: chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów					
Interwencja: golimumab w dawce 50 mg					
Komparator: placebo					
Wyniki zdrowotne	Wyniki	Liczba pacjentów	Liczba badań	Jakość dowodów (GRADE)	Komentarz
Odpowiedź ACR70 w 24 tyg.	RR=9,67 (95%CI: 2,34; 39,99); NNT=6,5	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Odpowiedź PsARC w 24 tyg.	RR=2,39 (95%CI: 1,76; 3,25); NNT=2,5	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Odpowiedź PASI 90 w 24 tyg.	RR=48,14 (95%CI: 3,00; 773,11); NNT=3,1	175	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR w 24 tyg.	RR=2,69 (95%CI: 1,90; 3,83); NNT=2,5	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 (komponenta fizykalna)	WMD=5,90 (95%CI: 3,88; 7,92)	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników
Działania niepożądane ogółem	RR=1,14 (95%CI: 0,95; 1,38)	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Poważne działania niepożądane	RR=0,33 (95%CI: 0,09; 1,25)	259	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]

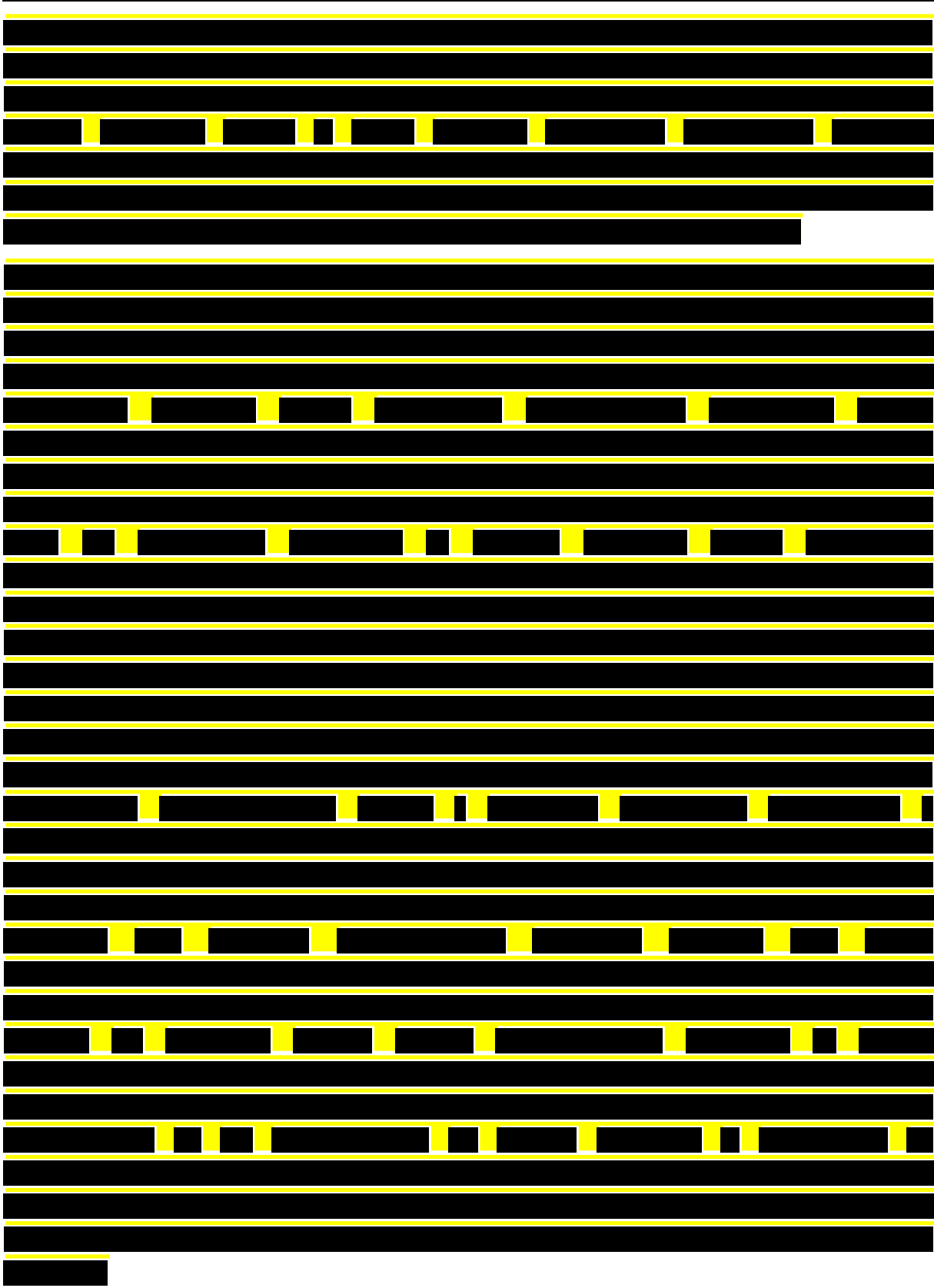
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕⊕	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **7.3 Wyniki innych analiz**

Zidentyfikowano sześć opracowań spełniających kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa, w którym oceniono zastosowanie golimumabu w terapii ŁZS – prace Oldfield 2009, Boyce 2010, Dommasch 2011, Donahue 2012, Lamel 2012 i Yang 2012. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej wyników ekstrahowanych z badania GO-REVEAL.

### **7.4 Siła dowodów**

W przypadku golimumabu siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności leczenia ocenianego głównie jako odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR, EULAR i PsARC należy uznać za dość dużą w przypadku porównań z placebo. Również siła dowodów dotyczących bezpieczeństwa leczenia w przypadku golimumabu wydaje się dostateczna.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 8 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie oceniające skuteczność golimumabu u pacjentów z ŁZS. [REDACTED]

Na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że:

- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR – NNT dla odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 2, 3 i 11, a przy 24-tygodniowej kuracji odpowiednio 2, 4 i 6.
- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów PsARC – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi 2.
- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR – NNT przy 14-tygodniowej i 24-tygodniowej kuracji wynosi 2.
- Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 mg jest porównywalne z placebo.
- Terapia golimumabem w istotny sposób poprawia jakość życia w porównaniu z placebo w komponencie fizycznej (SF-36 PCS).

• [REDACTED]

[REDACTED]









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

### **BADANIA PIERWOTNE**

#### **Golimumab**

#### **GO-REVEAL**

##### **Pełne teksty:**

Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthy S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976-86.

Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratelle A, Xu W, Mudivarthy S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2504-17. doi: 10.1002/art.34436.

Kavanaugh A, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Longer-term Outcomes Including Enthesitis and Dactylitis with Golimumab Treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012 Jul;89:90-3.

##### **Abstrakty konferencyjne:**

Kavanaugh, D. Gladman, P. Mease, Iain B. McInnes, A. Beutler, J. Zrubek, J. Buchanan, S. Parasuraman, M. Mack, G.G. Krueger. Golimumab Administered Subcutaneously Every 4 Weeks in Psoriatic Arthritis Patients: 52-Week Health-Related Quality of Life, Physical Function and Health Economic Results of the Randomized, Placebo-Controlled GO-REVEAL Study. *ACR 2009, Annual Meeting.* Presentation number 1261.

Kavanaugh, P. Mease, G.G. Krueger, D. Gladman, J. Zrubek, A. Beutler, B. Hsu, S. Mudivarthy, M. Mack, Iain B. McInnes. Golimumab, a New, Human, TNF Alpha Antibody, Administered Subcutaneously Every 4 Weeks in Psoriatic Arthritis Patients: 104-Week Efficacy and Safety Results of the Randomized, Placebo-Controlled GO-REVEAL Study. *ACR 2009, Annual Meeting.* Presentation number 512.

Kavanaugh, D. Van der Heijde, D. Gladman, P. Mease, I. McInnes, G.G. Krueger, W. Xu, M. U. Rahman, J. Zrubek, A. Baratelle, A. Beutler. Golimumab Inhibits Progression of Radiographic Damage in Patients with Psoriatic Arthritis: 52 Week Results From the GO-REVEAL Study. *ACR 2009, Annual Meeting.* Presentation number LB5.

Kavanaugh, P. Mease, Centocor, G.G. Krueger, D. Gladman, J.J. Gomez-Reino, K. Papp, F. Murphy, C. Antoni, J. Livingston, S. Mudivarthy, M. Mack, A. Beutler, I. McInnes. Golimumab Administered Subcutaneously Every 4 Weeks In Psoriatic Arthritis Patients:

---

52-Week Efficacy And Safety Results Of The Randomized, Placebo-Controlled GO-REVEAL Study. ACR 2008, Annual Meeting. Presentation number 671

P. Mease, I. Mcinnes, G.G. Krueger, D. Gladman, J.J. Gomez-Reino, K. Papp, J. Livingston, S. Mudivarthi, M. Mack, A. Beutler, S. Parasuraman, J. Buchanan, C. Han, A. Kavanaugh. Golimumab Significantly Improves Physical Function, Health-Related Quality Of Life, Productivity, & Reduces Time Lost From Work For Caregivers In Patients With Active Psoriatic Arthritis. ACR 2008, Annual Meeting. Presentation number 1096

D. Gladman, A. Kavanaugh, I. Mcinnes, P. Mease, J.J. Gómez-Reino, K. Papp, J. Livingston, S. Mudivarthi, M. Mack, A. Beutler, G.G. Krueger. Golimumab Administered Every Four Weeks As A Subcutaneous Injection In Psoriatic Arthritis: Nail, Enthesitis, And Dactylitis Response In The Randomized, Placebo-Controlled, GO-REVEAL Study. ACR 2008, Annual Meeting. Presentation number: 1097

Kavanaugh. Golimumab, A New, Human, TNF-alpha Antibody Administered As A Monthly Subcutaneous Injection In Psoriatic Arthritis: 24-week Efficacy And Safety Results Of The Randomized, Placebo-Controlled GO-REVEAL Study. ACR 2008, Annual Meeting. Presentation number: L14

D. Gladman, A. Kavanaugh, I. Mcinnes, P. Mease, J.J. Gómez-Reino, K. Papp, J. Livingston, S. Mudivarthi, M.E. Mack, A. Beutler, G.G. Krueger. Golimumab, a new human tnf-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: nail, enthesitis, and dactylitis response in the randomized, placebo-controlled, go-reveal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):526

McInnes, A. Kavanaugh, G.G. Krueger, D. Gladman, J.J. Gómez-Reino, K. Papp, J. Livingston, B. Hsu, S. Mudivarthi, M.E. Mack, A. Beutler, S. Visvanathan, C.L. Wagner, P. Mease. Golimumab, a new human tnf-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: response to pneumococcal vaccine in the randomized, placebo-controlled, go-reveal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):529

Kavanaugh, P. Mease, G.G. Krueger, D. Gladman, J. Zrubek, A. Beutler, B. Hsu, S. Mudivarthi, M. Mack, I. Mcinnes. Golimumab, a new, human, tnf alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled Go-Reveal study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):136

Kavanaugh, D. Gladman, P. Mease, I. Mcinnes, A. Beutler, J. Zrubek, J. Buchanan, S. Parasuraman, M. Mack, G.G. Krueger. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52-week health-related quality of life, physical function and health economic results of the randomized, placebo-controlled go-reveal study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):652

P. Mease, I. Mcinnes, G.G. Krueger, D. Gladman, J.J. Gomez-Reino, K. Papp, J. Livingston, S. Mudivarthi, M. Mack, A. Beutler, S. Parasuraman, J. Buchanan, C. Han, A. Kavanaugh. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life,

productivity, & reduces time lost from work for caregivers in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):572.

Kavanaugh, P. Mease, G.G. Krueger, D. Gladman, J.J. Gomez-Reino, K. Papp, F. Murphy, C. Antoni, J. Livingston, S. Mudivarthi, M. Mack, A. Beutler, I. Mcinnes. Golimumab, a new, human, tnf alpha antibody administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled go-reveal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):99

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Badania wtórne**

***Oldfield 2009***

Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2009;23(2):125-35.

***Dommasch 2011***

Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic

disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1035-50. Epub 2011 Feb 18.

***Boyce 2010***

Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Clin Ther.* 2010 Sep;32(10):1681-703.

***Yang2012***

Yang H, Craig D, Epstein D, Bojke L, Light K, Bruce IN, Sculpher M, Woolacott N. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2012 Apr;30(4):257-70. doi: 10.2165/11595920-000000000-00000.

***Lamel2012***

Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Maibach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. *Arch Dermatol Res.* 2012 Jul 29. [Epub ahead of print]

***Donahue2012***

Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, Harden E, Yuen A, Thieda P, Morgan LC, Crotty K, Van Noord M. Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 54. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2012. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).

---

### Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

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



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

---

**Aneks 4. Ocena jakości badań**

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

GO-REVEAL					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	58 ośrodków (18 ze Stanów Zjednoczonych, 18 z Kanady i 22 z Europy)	Populacja: 555 dorosłych pacjentów z ŁZS Horyzont czasowy: 6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Golimumab 50 mg co 4 tygodnie (N=146)</li> <li>Golimumab 100 mg co 4 tygodnie (N=146)</li> <li>Placebo 4 tygodnie (N=113)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>PASI</li> <li>SF-36</li> <li>HAQ</li> <li>indeks MASES</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	Wg AOTM: IIA Wg JADAD: 4 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 1 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Pacjenci z aktywnym ŁZS – <math>\geq 3</math> opuchnięte i <math>\geq 3</math> bolesne stawy, ujemny czynnik reumatoidalny, co najmniej jedna odmiana ŁZS, pomimo leczenia LMPCh (przyjmowanie LMPCh przez co najmniej 3 miesiące lub nietolerancja LMPCh) obecność łuszczycy ze zmianami skórnymi min. 2 cm średnicy (ale nie pod pachą, w pachwinie i w okolicy podsutkowej)</li> <li>Brak czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi</li> <li>Co najmniej jeden z rodzajów ŁZS: zapalenie stawów międzypaliczkowych dalszych, zapalenie wielu stawów bez guzków reumatoidalnych, zapalenie stawów kręgosłupa z zajęciem stawów obwodowych, asymetryczne zapalenie stawów obwodowych</li> <li>Pacjenci z uśpioną gruźlicą byli dopuszczeni do badania pod warunkiem, że przyjmowali zapobiegawczo leki przed badaniem lub w trakcie trwania badania</li> <li>kortykosteroidy (<math>\leq 10</math> mg ekwiwalent prednizonu/dzień) w stabilnej dawce od co najmniej 2 tygodni</li> <li>Metotreksat dozwolony w stabilnej dawce (<math>\leq 25</math> mg/tydzień) od co najmniej 4 tyg.</li> <li>NLPZ dozwolone w stabilnej dawce od co najmniej 2 tygodni</li> <li>Hemoglobina <math>\geq 8,5</math>g/Dl</li> <li>Białe krwinki <math>\geq 3,5 \times 10^9</math> komórek/L</li> <li>Neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^9</math> komórek/L</li> <li>Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9</math> komórek/L</li> <li>ALT i AST nieprzekraczające 1,5 x górnej granicy normy</li> <li>Kreatynina nieprzekraczająca 1,5mg/Dl</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne choroby zalne (np. RZS, ZZSK, toczeń układowy, borelioza z Lyme)</li> <li>Inhibitory TNF alfa, rytuksymab, natalizumab, leki cytotoksyczne przed włączeniem do badania</li> <li>Leki immunosupresyjne, LMPCh inne niż MTX, kortykosteroidy dostawowo na 4 tyg. przed włączeniem do badania</li> <li>Leflunomid na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania w przypadku procedury eliminacji leku, na 3 miesiące przed w przypadku braku procedury eliminacji leku</li> <li>Alefacept lub efalizumab na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania</li> <li>Chroniczne lub nawracające infekcje</li> <li>HIV, WZW B, WZW C</li> <li>Poważne infekcje lub hospitalizacja z powodu infekcji w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania</li> <li>Aktywna lub uśpiona gruźlica, histoplazmoza, kokcydiodiomikoza w wywiadzie</li> <li>Nietuberkulinowe mykobakteryjne lub oportunistyczne infekcje w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>Szczepionka na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki</li> <li>Chłoniak, choroby limfoproliferacyjne w wywiadzie</li> <li>Zdiagnozowany nowotwór, z wyjątkiem wyleczonego nowotworu skóry (innego niż czerniak)</li> <li>Transplantacja organu (z wyjątkiem przeszczepu rogówki &gt; 3 miesiące od rozpoczęcia badania)</li> <li>Zmiany w rtg płuc</li> <li>Szczepionka na gruźlicę w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania</li> <li>Zastoinowa niewydolność serca, trwająca lub w wywiadzie</li> <li>Choroby demielinizacyjne w wywiadzie</li> <li>Ciężkie choroby nerek, wątroby, serca, płuc, psychiczne, neurologiczne, układu wewnątrzwydzielniczego</li> <li>Nadwrażliwość na ludzką immunoglobulinę lub składniki golimumabu</li> <li>Uzależnienie w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem badania</li> <li>Ciąża, karmienie piersią</li> <li>Uczestnictwo jednocześnie w innym badaniu klinicznym</li> </ul>		
Komentarz: po 16 tygodniach część pacjentów zmieniła sposób leczenia – pacjenci ci traktowani byli w dalszej ocenie jako pacjenci bez odpowiedzi na leczenie					

---

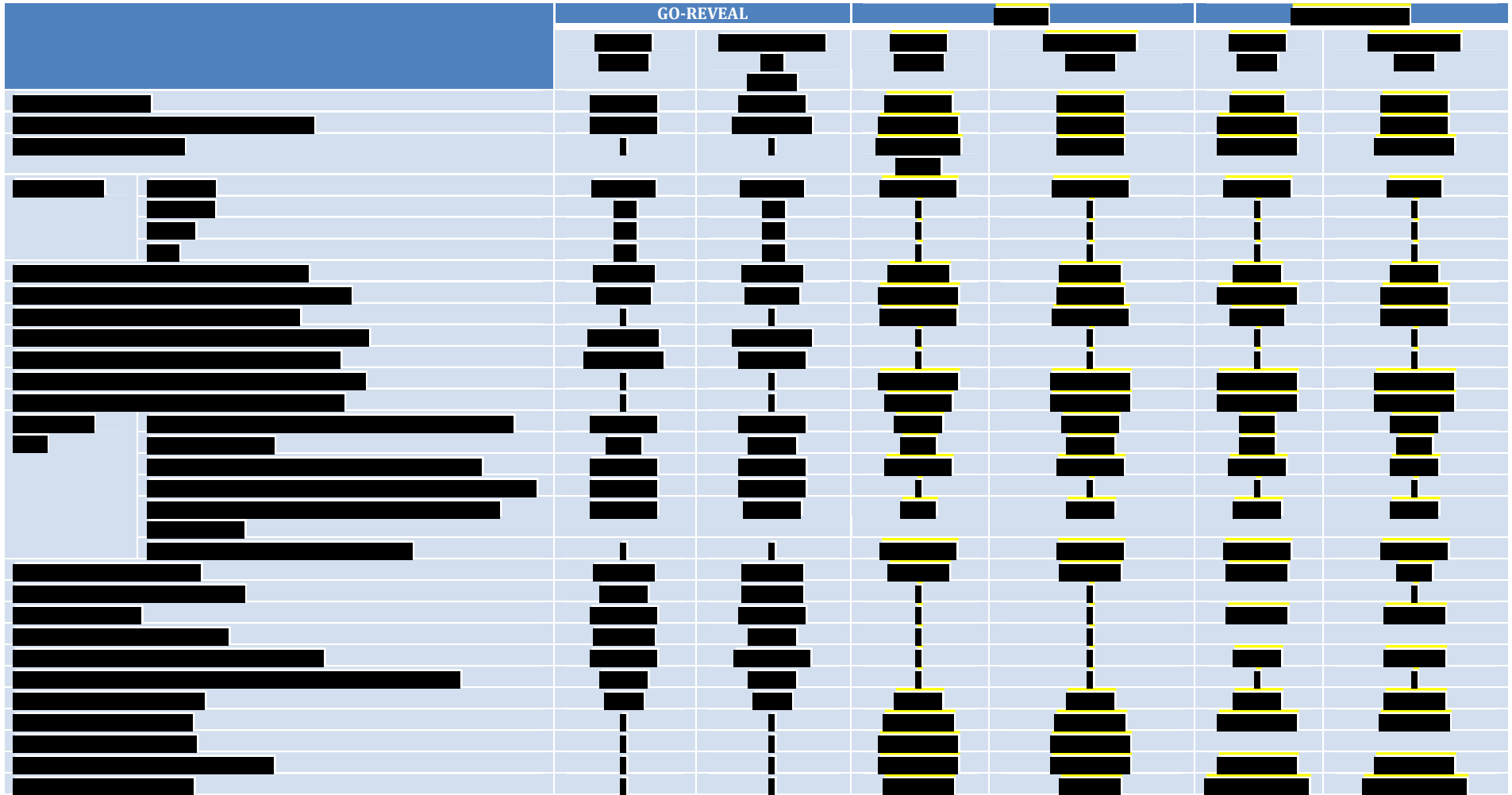
[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]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

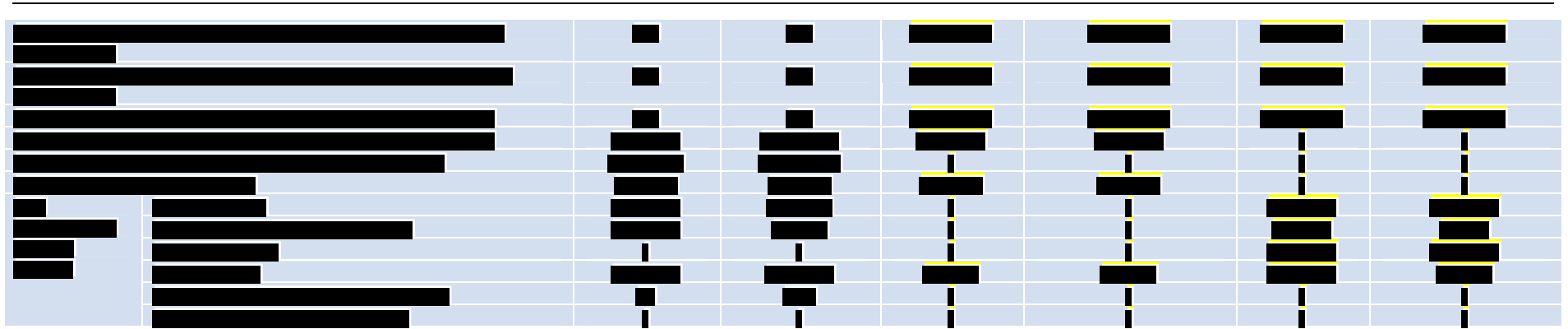
---



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

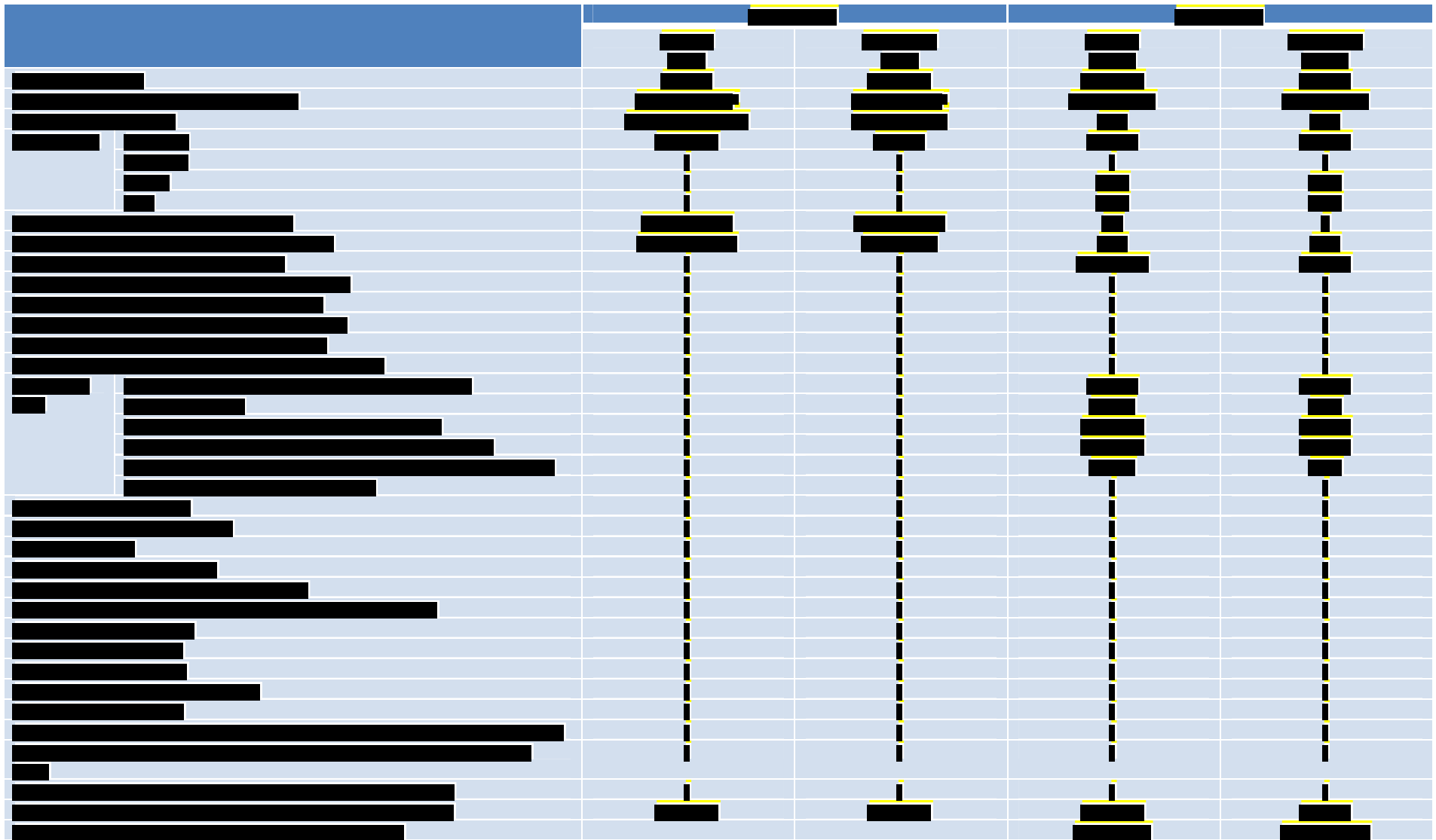
**Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne**

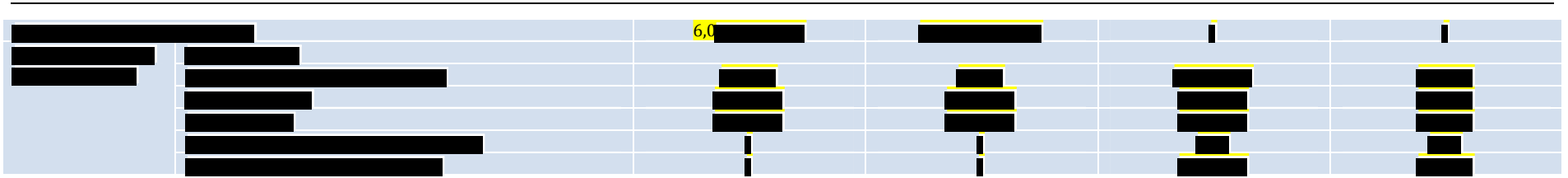




\* mediana (zakres)







\* mediana (zakres)



## Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---

## Aneks 8. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Data rozpoczęcia – data zakończenia badania	Status	Interwencja	Komparator
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF $\alpha$ Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously in Subjects With Active Psoriatic Arthritis	NCT00265096	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród pacjentów z ŁZS	Listopad 2005 – luty 2012	Zakończone, badanie GO-REVEAL włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).



**Ocena jakości dowodów: golimumab w dawce 50 mg w leczeniu ŁZS.**

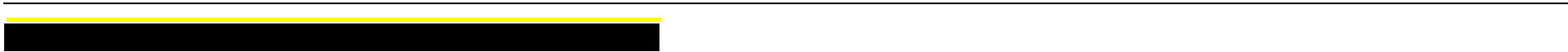
Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
							[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]											





[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												
											⊕⊕⊕⊕	
[Redacted]												

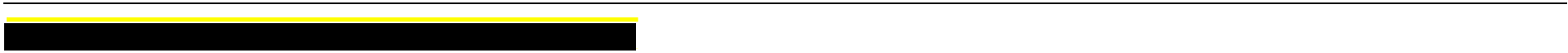








██████████											
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕⊕
██████████											
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕⊕
██████████											
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕⊕
██████████											
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕⊕
██████████											
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	⊕⊕⊕⊕
██████████											








██████████											
██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████ ██████████	██████████	⊕⊕⊕⊕

---

## Aneks 10. Skala JADAD

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

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

## **Aneks 11. Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA**

### **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)**

Nie odnaleziono informacji na temat ewentualnych działań niepożądanych na stronach URPL.

### **European Medicines Agency (EMA)**

Na stronie europejskiej agencji do spraw leków (European Medicines Agency, EMA) znajdują się następujące doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi. W badaniach najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania leku Simponi (zgłaszanymi u więcej niż 1 na 10 pacjentów) były zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występowały zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej), zakażenia wirusowe (na przykład grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, niedokrwistość, reakcje alergiczne, obecność autoprzeciwciał, depresja, bezsenność, zawroty głowy, parastezja, bóle głowy, nadciśnienie, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Łysienie, zapalenie skóry, świąd, wysypka, gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), utrudnione gojenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

### **Food and Drug Administration (FDA)**

Amerykańska agencja Food and Drug Administration w maju 2009 roku donosiła, że istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych u pacjentów leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Simponi. Ponadto, we wrześniu 2009 roku FDA ogłosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.



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

## Aneks 13. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)



<b>Ograniczenia metodyki badań</b>			
	<b>Brak ograniczeń</b>	<b>Istotne</b>	<b>Bardzo istotne</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Niespójność</b>			
	<b>Brak</b>	<b>Istotna niespójność</b>	<b>Bardzo istotna niespójność</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Bezpośredniość</b>			
	<b>Brak różnic</b>	<b>Istotne różnice</b>	<b>Bardzo istotne różnice</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Brak precyzji oszacowania wyników</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Istotny</b>	<b>Bardzo istotny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
<b>Błąd publikacji</b>			
	<b>Nie zaobserwowano</b>	<b>Prawdopodobny</b>	<b>Bardzo prawdopodobny</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
<b>Dodatkowe czynniki</b>			
<b>Efekt kumulacji wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Duży</b>	<b>Bardzo duży</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
<b>Efekt zakłócania wyników</b>	<b>Brak</b>	<b>Zmniejsza efekt, RR&gt;&gt;1 lub RR&lt;&lt;1</b>	<b>Zwiększa efekt, RR~1</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
<b>Efekt zależny od dawki</b>	<b>Brak</b>		<b>Występuje</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. .... 98

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. .... 99

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 33. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 102

Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 102

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo..... 105

Tabela 41. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 105

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

Tabela 47. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 108

Tabela 48. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 109

[Redacted]

Tabela 52. Zmiana wyniku DAS28 – CRP w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. .... 110

Tabela 53. Zmiana wyniku DAS28 – CRP w 24 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. .... 111

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR w 14 tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. .... 111

Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią wg EULAR w 24 tyg. – golimumab 50 mg vs placebo. .... 111

Tabela 56. Zmiana wyniku HAQ w 24 tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo. .... 112

Tabela 57. Średnia zmiana SF-36 PCS w 14 tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo. .... 112

[Redacted]

Tabela 75. Ból pleców – golimumab 50 mg vs placebo. .... 121

[Redacted]

Tabela 81. Kaszel – golimumab 50 mg vs placebo. .... 123

Tabela 82. Rumień w miejscu ukłucia – golimumab 50 mg vs placebo.....	123
Tabela 83. Nudności – golimumab 50 mg vs placebo. ....	124
Tabela 84. Parametry laboratoryjne – golimumab 50 mg vs placebo.....	124

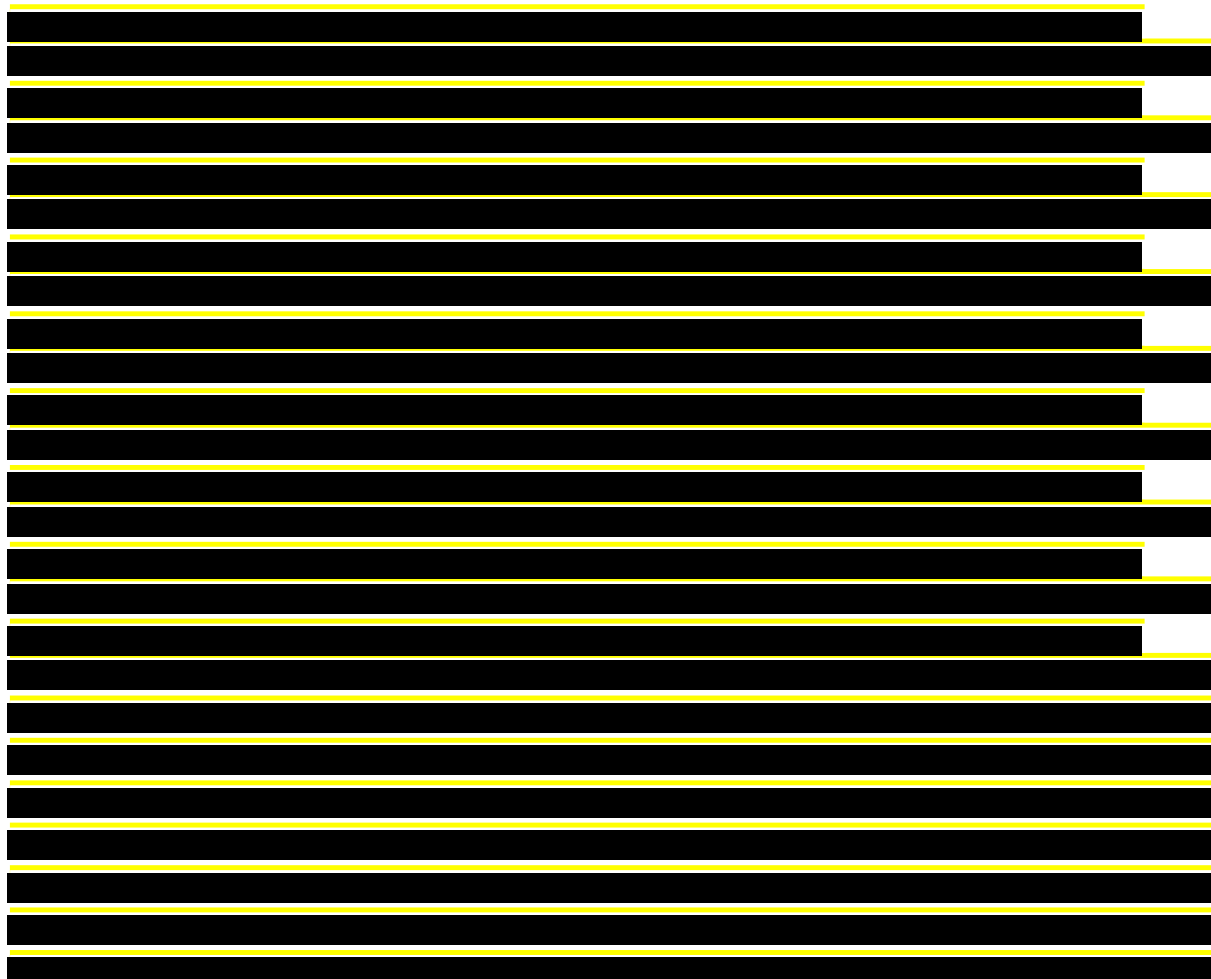


Tabela 89. Strategia przeszukiwania Cochrane Library, 29.08.2012.....	135
Tabela 90. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier), 29.08.2012.....	135
Tabela 91. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 29.08.2012.....	136

---

## Spis rycin

Rycina 1. Selekcja badań włączonych do opracowania.....75



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1973;3:55-78.
- <sup>2</sup> Widuchowska M, Kucharz EJ. Łuszczycowe zapalenie stawów. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2001, 106, 631-638.
- <sup>3</sup> Abu-Shakra M GD. Aetiopathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheumatol Rev* 1994;3:1-7.
- <sup>4</sup> Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009 Jan-Feb;22(1):40-55.
- <sup>5</sup> Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- <sup>6</sup> Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DGI, Symmons DPM. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1744-9.
- <sup>7</sup> Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- <sup>8</sup> Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Siozos C, Psychos DN, Tympanidou M, Drosos AA. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2641-4.
- <sup>9</sup> Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
- <sup>10</sup> Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii14-7.
- <sup>11</sup> Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, Light K, Asseburg C, Palmer S, Claxton K, Bruce I, Sculpher M, Riemsma R. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006 Sep;10(31):iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
- <sup>12</sup> <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>
- <sup>13</sup> Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008 Jul;35(7):1354-8.
- <sup>14</sup> Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2460-8.

- 
- <sup>15</sup> Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol*. 1996 Dec;35(12):1289-91.
- <sup>16</sup> Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1422-6. Epub 2008 Jan 21.
- <sup>17</sup> Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):911-5.
- <sup>18</sup> Bruhl W.: *Zarys reumatologii PZWL Warszawa* 1987, 90.
- <sup>19</sup> Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS editor(s). *Kelly's textbook of rheumatology*. 7th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005:1155-64.
- <sup>20</sup> McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1080-6.
- <sup>21</sup> Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies In psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997 Oct;40(10):1868-72.
- <sup>22</sup> Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1973;3:55-78.
- <sup>23</sup> Fournié B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, Ginesty E, Andrieu V, Dromer C, Fournié A. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Oct;66(10):446-56.
- <sup>24</sup> Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
- <sup>25</sup> Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2069-70
- <sup>26</sup> Kokot F. *Choroby wewnętrzne. PZWL Warszawa*, 2000, 335.
- <sup>27</sup> Gbuek Z. Biochemiczne wskaźniki zapalenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i łuszczycy stawowej. *Reumatologia*, 1987, 25:88.
- <sup>28</sup> Mease PJ. Current treatment of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Aug;29(3):495-511.
- <sup>29</sup> Lewicki M, Dutkiewicz B, Widuchowska M, Kucharz EJ. Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. *Pol. Merk. Lek.*, 2008, XXIV, 145, 97.
-



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

31 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); April 2011. 37 p. (NICE technology appraisal guidance; no 220). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13441/54169/54169.pdf>

[REDACTED]

[REDACTED]

33. CADTH. CEDAC Final Recommendation. Golimumab. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Simponi-PsA\\_March-17-2010\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-PsA_March-17-2010_e.pdf)

34 The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au>

35 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab\\_Simponi\\_Resubmission\\_FINAL\\_June\\_2012\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_Resubmission_FINAL_June_2012_for_website.pdf)

[REDACTED]

37 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept\\_Enbrel\\_141205.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_141205.pdf)

38 Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.

39 L. Gossec, J.S. Smolen, C. Gaujoux-Viala i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012; 71: 4-12.

40 Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W.: Spondyloartropatie: zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych. *Reumatologia*, 2012; 2: 93-102.

41 <http://www.emea.europa.eu/>

42 Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:418-26.

43 Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:271-3.

- 
- <sup>44</sup> Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for AS: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
- <sup>45</sup> Horsham, PA Simponi®: Centocor Ortho Biotech Inc; April 2009. <http://www.formularymonographs.com/FMSRTF/fandc-fms2389.rtf>
- <sup>46</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r.
- <sup>47</sup> Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT, Taylor W, Adebajo A, Braun J, Cauli A, Carneiro S, Choy E, Dijkmans B, Espinoza L, van der Heijde D, Husni E, Lubrano E, McGonagle D, Qureshi A, Soriano ER, Zochling J. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1167-70.
- <sup>48</sup> Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20
- <sup>49</sup> Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun;36(6):729-40.
- <sup>50</sup> Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44..
- <sup>51</sup> van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990 Nov;49(11):916-20.
- <sup>52</sup> Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8
- <sup>53</sup> Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie* 2006; 45, 2: 52–56.
-

- <sup>54</sup> Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.
- <sup>55</sup> Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:439-43.
- <sup>56</sup> Ware JE, Sherbourne CD “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection”. *Med Care* 1992;30:473-83
- <sup>57</sup> Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):711-20.
- <sup>58</sup> Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1421-8. Epub 2009 Jun 1.