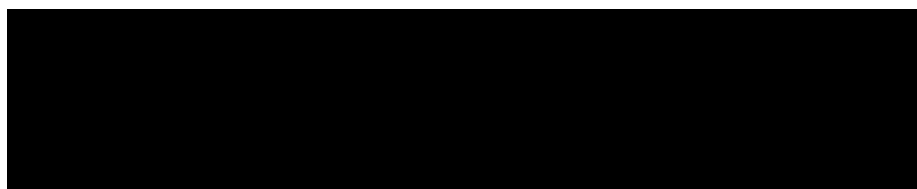


# **Golimumab w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

**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]

[Redacted]

[Redacted]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

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

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>11</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>14</b>
1.1 Populacja .....	14
1.1.1 Etiologia i czynniki ryzyka .....	14
1.1.2 Epidemiologia .....	14
1.1.3 Obraz kliniczny .....	15
1.1.4 Rozpoznanie .....	16
1.1.5 Leczenie .....	17
1.2 Interwencja .....	24
1.3 Komparatory .....	31
1.3.2 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	34
1.4 Ocenianie punkty końcowe .....	56
<b>2 Cel pracy</b> .....	<b>60</b>
<b>3 Metodyka</b> .....	<b>61</b>
3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych .....	61
3.1.1 Strategia .....	61
3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania .....	62
3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	63
3.1.4 Strategia ekstrakcji danych .....	63
3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych .....	63
3.2 Strategia analizy badań .....	64

---

3.2.1	Skuteczność leczenia .....	64
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	64
<b>4</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>65</b>
4.1	Liczba dostępnych badań.....	65
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	67
4.2.1	Golimumab .....	67
	.....	
	.....	
4.3	Badania wtórne.....	76
4.3.1	Oldfield 2009 .....	76
4.3.2	Singh 2011 .....	77
4.3.3	Boyce 2010 .....	79
<b>5</b>	<b>Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań .....</b>	<b>80</b>
5.1	Golimumab .....	80
5.1.1	GO-RAISE.....	80
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
	.....	
<b>6</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych .....</b>	<b>88</b>
6.1	Skuteczność leczenia .....	89
6.1.1	ASAS20 .....	89
6.1.1.1	Golimumab .....	89
	.....	

---

---

6.1.2 ASAS40 .....	93
6.1.2.1 Golimumab .....	93
6.1.3 ASAS5/6.....	97
6.1.3.1 Golimumab .....	97
6.1.4 Częściowa remisja wg ASAS.....	100
6.1.4.1 Golimumab .....	100
6.1.5 BASDAI50.....	104
6.1.5.1 Golimumab .....	104
6.1.6 Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent.....	107
6.1.6.1 Golimumab .....	107
6.1.7 Ból pleców.....	109
6.1.7.1 Golimumab .....	109

---

---

6.1.8 Ból nocny.....111

6.1.8.1 Golimumab ..... 111

6.1.9 Ocena ruchomości – BASMI .....113

6.1.9.1 Golimumab ..... 113

6.1.10 Ocena sprawności fizycznej – BASFI .....114

6.1.10.1 Golimumab ..... 114

6.1.11 Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych .....117

















6.1.11.1 Golimumab ..... 117

6.1.12 Ocena ruchomości klatki piersiowej .....118

6.1.12.1 Golimumab ..... 118

6.1.13 Ocena stężenia CRP .....120

6.1.13.1 Golimumab ..... 120

6.2	Jakość życia.....	122
6.2.1	SF-36 PCS .....	123
6.2.1.1	Golimumab .....	123
		
		
		
6.2.2	SF-36 MCS .....	124
6.2.2.1	Golimumab .....	124
		
		
		
6.3	Bezpieczeństwo leczenia.....	126
6.3.1	Działania niepożądane ogółem.....	126
6.3.1.1	Golimumab .....	126
		
		
		
6.3.2.1	Golimumab .....	128
		
		
6.3.3	Infekcje.....	129
6.3.3.1	Golimumab .....	129
		
		
6.3.4	Ciężkie infekcyjne działania niepożądane.....	131
6.3.4.1	Golimumab .....	131
		
6.3.5	Reakcja w miejscu infekcji.....	132
6.3.5.1	Golimumab .....	132
		
		

---

6.3.6	Rumień w miejscu iniekcji.....	133
6.3.6.1	Golimumab .....	133
<hr/>		
6.3.7	Ból głowy.....	134
6.3.7.1	Golimumab .....	134
<hr/>		
<hr/>		
6.3.8	Choroba nowotworowa.....	135
6.3.8.1	Golimumab .....	135
6.3.9	Zapalenie nosogardzieli.....	136
6.3.9.1	Golimumab .....	136
<hr/>		
<hr/>		
6.3.10	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	137
6.3.10.1	Golimumab .....	137
<hr/>		
6.3.11	Męczliwość.....	138
6.3.11.1	Golimumab .....	138
<hr/>		
6.3.12	Ból stawów .....	139
6.3.12.1	Golimumab .....	139
<hr/>		
6.3.13	Ból gardła .....	140
6.3.13.1	Golimumab .....	140
6.3.14	Kaszel.....	140
6.3.14.1	Golimumab .....	140
6.3.15	Biegunka .....	140
6.3.15.1	Golimumab .....	140
<hr/>		
6.3.16	Nudności.....	141
6.3.16.1	Golimumab .....	141

---



---

6.3.17	Podwyższony poziom ALT .....	143
6.3.17.1	Golimumab .....	143
6.3.18	Podwyższony poziom AST.....	143
6.3.18.1	Golimumab .....	143
6.3.19	Immunoglobuliny przeciw golimumabowi.....	143
6.3.19.1	Golimumab .....	143
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>146</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	146
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	151
7.3	Wyniki innych analiz .....	152
7.4	Siła dowodów .....	152
<b>8</b>	<b>Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>153</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>	<b>154</b>
<b>Aneks 2.</b>	<b>Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>158</b>
<b>Aneks 3.</b>	<b>Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>171</b>
<b>Aneks 4.</b>	<b>Ocena jakości badań .....</b>	<b>175</b>
<b>Aneks 5.</b>	<b>Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....</b>	<b>184</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Liczba pacjentów oraz przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>187</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Zebrane dane opisujące skuteczność – badania kontrolowane.....</b>	<b>189</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....</b>	<b>193</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Badanie GO-RAISE – obserwacja do 104 tyg.....</b>	<b>196</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań.....</b>	<b>198</b>
<b>Aneks 12.</b>	<b>Skala JADAD .....</b>	<b>211</b>
<b>Aneks 13.</b>	<b>Kryteria rozpoznania ASAS.....</b>	<b>212</b>
<b>Aneks 14.</b>	<b>Doniesienia dotyczące bezpieczeństwa ze stron URPL, FDA i EMA.....</b>	<b>213</b>
<b>Aneks 15.</b>	<b>Minimalne wymagania dotyczące analizy klinicznej .....</b>	<b>214</b>

---

---

<b>Aneks 16. Kryteria oceny według GRADE .....</b>	<b>217</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>219</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>223</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>224</b>

## Streszczenie

### Analiza problemu

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną dotykającą głównie stawy i więzadła międzykręgowe oraz stawy krzyżowo-biodrowe, powodującą ból oraz prowadzącą do stopniowego usztywniania kręgosłupa (kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Jedną z hipotez wyjaśniającą początek procesu zapalnego w ZZSK jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych (w tym TNF-alfa). Rozpowszechnienie ZZSK można szacować na około 0,1-0,2% w populacji ogólnej, tj. od około 30 tys. do około 60 tys. dorosłych osób w Polsce. Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, gimnastykę kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu II rzutu zastosowanie mają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często w połączeniu z systemowymi lub podawanymi do stawów kortykosteroidami. Skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF-alfa. W Polsce terapia inhibitorami TNF-alfa realizowana jest w ramach programu lekowego, który obejmuje trzy inhibitory TNF-alfa: infliksymab, adalimumab oraz etanercept. Golimumab (Simponi®) 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. Golimumab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

### Cel pracy

Celem pracy jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu (Simponi®) ██████████ w terapii ZZSK.

### 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 15.04.2012 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu – badanie GO-RAISE. ██████████

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

[REDACTED]

## Wnioski

Na podstawie dostępnych dowodów można wysnuć następujące wnioski.

- Golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i częściowej remisji ZZSK – NNT dla odpowiedzi ASAS20 i częściowej remisji wg ASAS przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3 i 6, przy 24-tygodniowej kuracji – odpowiednio 3 i 5.
- Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym również poważnych działań niepożądanych i infekcji w trakcie leczenia golimumabem w dawce 50 jest porównywalne z tym dla placebo.
- Terapia golimumabem w istotny sposób poprawia jakość życia w porównaniu z placebo – zarówno w komponentcie fizycznej (SF-36 PCS), jak i mentalnej (SF-36 MCS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Skróty i akronimy

ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
CRP	C Reactive Protein (białko C-reaktywne)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (leki modyfikujące przebieg choroby)
EULAR	European League Against Rheumatism
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LMPCb	leki modyfikujące przebieg choroby
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
mSASSS	modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
SF-36	Short Form-36
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha (czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów)
VAS	Visual Analogue Scale
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

## 1.1 Populacja

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa (tzw. kostnego zeszczywnienia kręgosłupa). ZZSK należy do rodziny schorzeń klasyfikowanych jako spondyloartropatie. Do tej grupy należą również takie choroby, jak łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów (Zespół Reitera) oraz zapalenie stawów w przebiegu enteropatii.<sup>1</sup>

### 1.1.1 Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia choroby nie jest znana. Do istotnych czynników ryzyka ZZSK należy płeć męska. Mężczyźni chorują 3-krotnie częściej niż kobiety, ponadto, przebieg choroby u kobiet jest zwykle łagodniejszy niż u mężczyzn. ZZSK u kobiet zaczyna się później, ale częściej dochodzi do manifestacji w stawach obwodowych.<sup>2</sup> Początek ZZSK przypada zwykle na 3. dekadę życia, jakkolwiek nierzadko zdarzają się przypadki zachorowań u młodzieży. Szacuje się, że czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a postawieniem diagnozy wynosi około 8-9 lat.<sup>3</sup> Istnieją dane, które świadczą o tym, że ZZSK może mieć charakter dziedziczny, niemniej jednak dane te nie są w pełni potwierdzone i wymagają weryfikacji. Patogeneza ZZSK nie jest wyjaśniona. Większość teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby wiąże ją z obecnością antygeny HLA-B27. Jednym z możliwych wyjaśnień początku procesu zapalnego w ZZSK jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych, w tym TNF-alfa. Mimo że obecność genu dla HLA-B27 wcale nie determinuje wystąpienia ZZSK, to z drugiej strony 90-95% pacjentów z ZZSK posiada ten gen.<sup>4,5</sup>

### 1.1.2 Epidemiologia

W chwili obecnej brak jest dokładnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia ZZSK.<sup>6</sup> Wielkość populacji pacjentów z ZZSK w Polsce można jednak szacunkowo określić na podstawie danych pochodzących z innych krajów. W Stanach Zjednoczonych rozpowszechnienie ZZSK wynosi 129 przypadków na 100 000 mieszkańców, a roczna zachorowalność kształtuje się na poziomie 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców.<sup>7</sup> Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne szacuje rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.<sup>1</sup> Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach ościennych Polski wynosi od 0,015-0,085% w Rosji,

0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.<sup>8,9,10</sup> Rozpowszechnienie ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%.<sup>11</sup> Oszacowana na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych pochodzących z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.<sup>12</sup> Biorąc pod uwagę te dane, można przyjąć, że rozpowszechnienie ZZSK w populacji ogólnej wynosi około 0,1-0,2%. Przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się zatem od około 30 000 do około 60 000 osób. Według danych MZ i NFZ (dane historyczne z zapisów Programu Terapeutycznego), częstość występowania choroby w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na od 0,05% do 0,23% u dorosłych. Liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  ocenia się na około 1 500 osób w Polsce.<sup>13</sup> 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 1271 pacjentów z ZZSK.<sup>14</sup>

### 1.1.3 Obraz kliniczny

Przebieg ZZSK ma charakter niejednorodny, w związku z czym obraz kliniczny choroby nie jest ściśle zdefiniowany. Choroba często przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą się pojawić na każdym etapie choroby. Zastosowane leczenie prowadzi zwykle do złagodzenia objawów choroby u większości chorych do tego stopnia, że pacjenci mogą prowadzić normalny tryb życia. Nie mniej jednak, u części pacjentów utrzymanie właściwej postawy ciała oraz zachowanie mobilności może być problemem nawet mimo leczenia. ZZSK dotyczy głównie stawów kręgosłupa, ale u części pacjentów dochodzi również do manifestacji choroby poza kręgosłupem – w stawach obwodowych, szczególnie biodrach i kolanach. Poza zmianami kostnymi i stawowymi, u części chorych występują dolegliwości ze strony innych układów i organów, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, czy zmiany zapalne jelit podobne do choroby Crohna. Objawy pozastawowe dotyczą aż 60% pacjentów. Inne objawy kliniczne współistniejące z ZZSK to: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zapalenie osierdzia (rzadko), zapalenie aorty prowadzące do niedomykalności zastawki aortalnej, zapalenie korzeni nerwowych, włóknienie szczytów płuc.<sup>15</sup>

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo co najmniej 1,5 razy wyższy niż w przypadku populacji ogólnej.<sup>16</sup> Związane jest to głównie ze zwiększonym ryzykiem powikłań naczyniowo-sercowych.

Mimo że ZZSK jest chorobą potencjalnie prowadzącą do ciężkiej niepełnosprawności, około 90% pacjentów zachowuje całkowitą sprawność lub jest niepełnosprawnych jedynie w niewielkim stopniu przez większość ich życia.<sup>17</sup>

---

### 1.1.4 Rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie ZZSK pozwala uniknąć wystąpienia nieodwracalnych zmian prowadzących do kalectwa lub je opóźnić. Postawienie diagnozy utrudnia fakt, że kliniczne objawy ZZSK, takie jak ból i sztywność kręgosłupa, są częstymi dolegliwościami także w innych jednostkach chorobowych. Diagnoza ZZSK opiera się na zmodyfikowanych kryteriach New York, które składają się z 2 części: klinicznej i radiologicznej.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej, który utrzymuje się przez  $\geq 3$  miesiące i zmniejsza się po ćwiczeniach, natomiast nie ustępuje w spoczynku,
- ograniczenie ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej.

Do kryteriów radiologicznych należą:

- obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub
- jednostronne 3-4 stopnia.

Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione są kryteria radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych. O rozpoznaniu prawdopodobnym mówimy, gdy spełnione są 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne.<sup>18</sup>

Na ocenę stopnia ciężkości ZZSK składa się wiele elementów: aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne pacjentów oraz zaawansowanie zmian w strukturze układu kostnego.<sup>19</sup> Skala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest najczęściej używanym instrumentem pomiaru aktywności choroby. Jest ona złożonym indeksem 5 podstawowych objawów ZZSK: osiowego oraz obwodowego bólu, sztywności, zmęczenia i entezopatii (zapalenia przyczepów ścięgniętych).<sup>20</sup> Do oceny fizycznego funkcjonowania w ZZSK najczęściej stosuje się skalę BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).<sup>21</sup> Dwie skale – BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) oraz mSASSS (*modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*) służą najczęściej do oceny zmian strukturalnych oraz progresji choroby w badaniu radiograficznym.<sup>22,23</sup>

Odpowiedź na leczenie ocenia się zazwyczaj w skali BASDAI oraz według kryteriów odpowiedzi ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*).<sup>24</sup> Kryteria odpowiedzi ASAS20, ASAS50 i ASAS70 obejmują odpowiednio co najmniej 20%, 50% i 70% poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

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



### 1.1.5 Leczenie

Na typowe leczenie składają się głównie regularna fizykoterapia, gimnastyka kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Główną funkcją NLPZ jest łagodzenie bólu oraz umożliwienie wykonywania ćwiczeń gimnastycznych. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh – ang. *DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs*), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często razem z systemowymi kortykosteroidami lub kortykosteroidami podawanymi dostawowo. Wnioski wynikające z systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w ramach Cochrane Collaboration wskazują jednak, że skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Mimo iż sulfasalazyna zmniejsza wynik OB oraz zwalcza sztywność poranną, to jej stosowanie nie powoduje istotnej poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia bólu czy poprawy ruchliwości kręgosłupa.<sup>25</sup> Przegląd wykonany przez Cochrane Collaboration nie wykazał również istotnych korzyści płynących z zastosowania metotreksatu w ZZSK.<sup>26</sup> Testowane były również inne eksperymentalne terapie, takie jak leczenie pamidronianem, amitryptyliną, penicylamina, tetracykliną czy cyprofloksacyną, jednak nie wiązały się one z istotną redukcją odczynu bólowego, a ich wpływ na BASDAI był niewielki lub żaden.<sup>27,28</sup>

Zgodnie z rekomendacjami Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii dotyczącymi postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne.<sup>29</sup> Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki, dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w przypadku bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy z ustalonym rozpoznaniem według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów, z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci. Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  zaleca się szczególnie, gdy choroba rozpoczęła się przed 16. rokiem życia, gdy występują powikłania narządowe, takie jak wtórna amyloidoza, występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, w przypadku zapalenia stawu biodrowego. [REDACTED]

W 2005 roku ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society) i EULAR (European League Against Rheumatism) wspólnie opracowały pierwsze wytyczne dotyczące postępowania w ZZSK. W 2010 opublikowano uaktualnienie tych wytycznych – patrz tabela 1.<sup>30</sup>

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

<b>Ogólne zasady postępowania</b>	<p>Leczenie ZZSK powinno być dostosowane do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych),</li> <li>• nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych,</li> <li>• ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki, uwarunkowania psychosocjalne).</li> </ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Monitorowanie pacjenta powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wywiad lekarski (np. kwestionariusz),</li> <li>• parametry kliniczne,</li> <li>• badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, wskaźnik ASAS.</li> </ul> <p>Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i leczenia.</p>
<b>Leczenie niefarmakologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edukacja pacjenta i regularnych ćwiczeniach.</li> <li>• Indywidualna i grupowa kinezyterapia.</li> <li>• Wsparciem mogą służyć stowarzyszenia pacjentów i grupy samopomocy.</li> </ul>
<b>NLPZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność.</li> <li>• Zalecane pacjentom z trwałą, aktywną i objawową chorobą.</li> <li>• Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego.</li> <li>• U osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosuje się niselektywne NLPZ z lekiem gastroprotekcyjnym lub selektywny COX-2 inhibitor z lekiem gastroprotekcyjnym lub bez.</li> </ul>
<b>Leki przeciwbólowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.</li> </ul>
<b>Kortykosteroidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym.</li> <li>• Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK.</li> </ul>
<b>LMPCh</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK.</li> <li>• Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych.</li> </ul>
<b>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab,</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia</li> </ul>

golimumab,  
infliksymab, etanercept)

konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS.

- Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed lub łącznie z preparatami anti-TNF u pacjentów z postacią osiową ZZSK.
- Nie ma dowodów wskazujących na różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów z chorobą zajmującą stawy osiowe, objawami w obrębie stawów/ścięgien, ale w przypadku współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych.
- W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF- $\alpha$ , można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF- $\alpha$ .
- Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych innych niż inhibitory TNF- $\alpha$  w leczeniu ZZSK.
- Nie ma uzasadnienia, aby w przypadku osiowej postaci ZZSK obligatoryjnie podawać LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- $\alpha$  lub podczas niej.

#### 1.1.5.1 Wytyczne agencji i zalecenia dotyczące leczenia ZZSK

AOTM rekomenduje finansowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu ZZSK w ramach obowiązującego do końca czerwca 2012 roku Programu Terapeutycznego.<sup>31</sup> Od lipca tego roku, program terapeutyczny został zastąpiony Programem Lekowym.<sup>32</sup>

Zgodnie z dokumentem NICE: "NICE technology appraisal guidance. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis" wydany w 2011:<sup>33</sup>

- Golimumab zaleca się jako opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiego, aktywnego ZZSK u dorosłych, jeśli:
  - jest stosowany tak jak adalimumab i etanercept, jak to określono w dokumencie „Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis” (NICE technology appraisal guidance 143) oraz
  - producent leku dostarczy 100 mg leku w takiej samej cenie jak 50 mg.
- Pacjenci przyjmujący golimumab w terapii ciężkiego, aktywnego ZZSK, którzy nie spełnili kryteriów włączenia opisanych w dokumencie 143 NICE powinni mieć możliwość kontynuowania leczenia golimumabem, dopóki ich lekarz prowadzący nie uzna za stosowne, aby terapię tę przerwać.

W oparciu o dokument "NICE technology appraisal guidance 143. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis" opublikowany w 2008:<sup>34</sup>

- Adalimumab lub etanercept są rekomendowane jako opcja terapeutyczna u dorosłych z ciężkim, zeszywniającym zapaleniem kręgosłupa, jeśli następujące kryteria się spełniają:
  - pacjenci spełniają zmodyfikowane kryteria New York dla rozpoznania ZZSK;

- 
- potwierdzony, długotrwały, aktywny proces chorobowy zdefiniowany jako:
    - co najmniej 4 punkty na skali BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) oraz
    - ból kręgosłupa oceniony na co najmniej 4 cm na skali VAS (0-10 cm).
- Warunki te powinny zostać potwierdzone co dwukrotnie w odstępie co najmniej 12 tygodni bez zmian w terapii;
- zawiodło leczenie konwencjonalne dwoma lub więcej NLPZ przyjmowanymi sekwencyjnie w maksymalnych możliwych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie.
  - Zaleca się ocenę leczenia adalimumabem lub etanerceptem po 12 tygodniach terapii. Leczenie powinno być kontynuowane, jeśli nastąpiła odpowiedź zdefiniowana jako:
    - redukcja BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem terapii lub o co najmniej 2 jednostki oraz
    - redukcja bólu o co najmniej 2 cm na skali VAS.
  - U pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie adalimumabem lub etanerceptem zdefiniowaną powyżej, zaleca się monitorowanie leczenia w 12-tygodniowych odstępach. Jeśli odpowiedź na leczenie nie jest zachowana, zaleca się ponowną ocenę po 6 tygodniach. Jeśli podczas ponownej oceny stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie, terapia powinna zostać przerwana.
  - U pacjentów, u których wystąpiła nietolerancja adalimumabu lub etanerceptu w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia, zaleca się podanie drugiego inhibitora TNF- $\alpha$ .
  - Nie zaleca się podawania alternatywnego inhibitora TNF- $\alpha$  pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie adalimumabem lub etanerceptem, lub którzy utracili odpowiedź podczas leczenia.
  - Pacjenci stosujący adalimumab lub etanercept powinni być pod stałą opieką lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu ZZSK.
  - Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w pierwszorzędowych punktach końcowych, odpowiedzi wg kryteriów ASAS, co nie pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących różnic w skuteczności klinicznej w oparciu o porównania pośrednie pomiędzy adalimumabem, infliksymabem i etanerceptem.
  - Większe zużycie zasobów i koszty związane z infliksymabem zmniejszają jego efektywność kosztową w porównaniu do adalimumabu i etanerceptu, dlatego infliksymab nie jest zalecany w terapii ZZSK.
  - Pacjenci otrzymujący infliksymab powinni mieć możliwość kontynuowania terapii do momentu, kiedy oni i ich lekarz prowadzący uznają, że terapię tę należy zakończyć.
-

SMC (**Scottish Medicines Consortium**) rekomenduje stosowanie golimumabu u pacjentów z ciężkim, aktywnym ZZSK, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne.<sup>35</sup> Ponadto, SMC rekomenduje stosowanie adalimumabu i etanerceptu wśród pacjentów z ciężkim, aktywnym ZZSK, którzy nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne.<sup>36,37,38</sup> Infliksymab nie jest zalecany w leczeniu ZZSK u pacjentów z ciężkimi objawami osiowymi, podwyższonym poziomem markerów aktywności choroby i takich, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie konwencjonalne. W stosunkowo małym badaniu wykazano zmniejszenie objawów choroby, poprawę jakości życia i fizycznego funkcjonowania, jednak brak jest dowodów na zmniejszenie zniszczenia stawów.<sup>39</sup>

**The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia)**<sup>40</sup> rekomenduje umieszczenie golimumabu, adalimumabu i etanerceptu w wykazie leków refundowanych stosowanych w aktywnej postaci ZZSK.

### 1.1.6 Inhibitory TNF- $\alpha$

Mimo że patogeneza ZZSK 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>428</sup>

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anty-TNF- $\alpha$ . W chwili obecnej rejestrację EMA w ZZSK posiadają 4 inhibitory TNF- $\alpha$ : infliksymab, adalimumab, golimumab oraz etanercept. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK.<sup>41</sup> Mechanizm działania inhibitorów TNF-a 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 EULAR, terapia anty-TNF powinna być włączona u pacjentów z przewlekłym ciężkim ZZSK, aktywnym mimo prowadzenia konwencjonalnego

---

leczenia. Według stanowiska EULAR u pacjentów z osiowymi objawami choroby brak jest dowodów na obligatoryjne leczenie LMPCh przed lub w trakcie leczenia anty-TNF.

Konsensus ASAS dotyczący leczenia anty-TNF w ZZSK z 2006 roku:<sup>24</sup>

- Rozpoznanie:
  - pacjenci spełniają zmodyfikowane kryteria New York dla rozpoznania ZZSK.
- Aktywny proces chorobowy zdefiniowany jako:
  - proces trwający od co najmniej 4 tygodni,
  - BASDAI $\geq$ 4 oraz opinia eksperta.
- Wcześniejsza terapia:
  - adekwatna próba leczenia przy użyciu co najmniej 2 leków z grupy NLPZ (adekwatna, tj. co najmniej 3-miesięczne leczenie maksymalną rekomendowaną lub tolerowaną dawką leku, jeśli nie ma przeciwwskazań lub leczenie krótsze niż 3 miesiące, jeżeli zostało przerwane na skutek nietolerancji, działań toksycznych lub przeciwwskazań),
  - pacjenci jedynie z osiowymi objawami choroby nie muszą być leczeni LMPCh przed rozpoczęciem leczenia anty-TNF,
  - pacjenci z objawami obwodowymi muszą mieć co najmniej jedną niewystarczającą odpowiedź na miejscowe podanie glikokortykosteroidów,
  - pacjenci z przewlekłymi objawami obwodowymi muszą mieć próbę leczenia sulfasalazyną,
  - pacjenci z objawami zapalenia przyczepów ścięgniętych, u których nie powiodło się miejscowe leczenie.
- Przeciwwskazania do leczenia anty-TNF:
  - ciąża lub karmienie piersią (skuteczna terapia antykoncepcyjna u kobiet w wieku rozrodczym),
  - aktywna infekcja,
  - wysokie ryzyko infekcji, w tym:
    - przewlekłe owrzodzenie podudzi,
    - wcześniejsze zachorowanie na gruźlicę,
    - infekcyjne zapalenie stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
    - infekcyjne lub niezidentyfikowane zapalenie protez stawowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
    - przewlekłe lub nawracające infekcje układu oddechowego,
    - stały cewnik w drogach moczowych,
  - rumień lub stwardnienie rozsiane,
  - nowotwory lub stany przednowotworowe z wyjątkiem:
    - raka podstawno komórkowego,
    - nowotworów zdiagnozowanych i leczonych co najmniej 10 lat wcześniej.

W 2009 roku populację przeznaczoną do leczenia anty-TNF rozszerzono o pacjentów spełniających kryteria ASAS dla rozpoznania osiowej spondyloartropatii. Rozszerzenie

rekomendacji pozwala na włączenie pacjentów z ZZSK we wczesnym stadium, z zapaleniem stawów kręgosłupa widocznym na rezonansie magnetycznym, ale bez zmian widocznych RTG.<sup>44</sup> Kryteria rozpoznania spondyloartropatii wg ASAS opisano w załączniku 13.

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

---

\* Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego 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 – diseasemodifying 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 ( $\geq 65$ 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 zadecyduje, 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 poddawani uważnej kontroli ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruczliczych zarówno przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®, w jego trakcie, jak i po jego zakończeniu. 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 przeciwgrzybicze 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 nieznan. 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 rozważając kontynuację leczenia

u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając 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® wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi®.

---

### **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® stwierdzano rzadko cytopenie, 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®.

### **Szczepienia**

Pacjenci leczeni produktem Simponi® 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®.

### **Reakcje alergiczne**

Nie zgłaszano ciężkich alergicznych reakcji niepożądanych w czasie podskórnego podawania produktu Simponi® w badaniach klinicznych. Związane z produktem Simponi® 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® 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 małą. 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 zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

W Polsce leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- $\alpha$  realizowane jest w ramach Programu Lekowego.<sup>32</sup> Istniejące dotychczas Programy Terapeutyczne zostały zastąpione Programami Lekowymi, zlikwidowano terapię inicjującą i ustanowiono limit refundacyjny w danej grupie lekowej. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. w ramach programu finansowane jest leczenie adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem.

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

Aktywną postać choroby zdefiniowano jako chorobę spełniającą wszystkie 3 poniższe kryteria:

- wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) większy lub równy 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;

- 
- ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm -w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;
  - 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; taka ocena powinna być dokonana również przez drugiego lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kłębkowatych palców stóp, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ograniczenia ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zajęcia stawów obwodowych, początku choroby przed 16 rokiem życia, wartością BASFI, BASMI, statusu aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zapaleniami błony naczyniowej, oceny postępujących zmian radiologicznych ze zwróceniem uwagi na ankylozę kręgosłupa czy skostnienie mostków międzykręgowych; ocena ta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI i VAS bólu kręgosłupa.

Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana i trwała dłużej niż 12 tygodni oraz wykazano w tym czasie wystąpienie i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa. W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u pacjenta wykonać badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami dotyczącymi aktywnej i ciężkiej postaci choroby i określić, czy u pacjenta wystąpiła i utrzymała się adekwatna odpowiedź na leczenie oraz czy spełnia nadal warunki udziału w programie. Kontynuacja terapii w tym przypadku powinna odbywać się z zastosowaniem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości większej lub równej 4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia



lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.

Leki należy podawać według następującego schematu:

**Adalimumab** – we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie.

**Etanercept** – we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg podskórnie co tydzień.

**Inflixymab** – 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.

Zgodnie z obowiązującym od 1 lipca Programem Lekowym, który zastąpił Program Terapeutyczny, zlikwidowano terapią inicjującą, tym samym pacjenci mają zagwarantowany dostęp do wszystkich leków, które otrzymały decyzję refundacyjną.

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.

Za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 cm oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. Wizyty monitorujące mają się odbywać po każdych kolejnych 12 tygodniach.

Udział w programie terapeutycznym kończy się, jeśli:

- nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (zgodnie z definicją),
- stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdych dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i świadczeniobiorca kończy udział w programie,
- uzyskanie przez świadczenioborcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy,
  - wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: -
  - reakcja alergiczna na lek,
  - zakażenie o ciężkim przebiegu,
  - objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą),
  - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
  - stwierdzenie choroby nowotworowej,
- wystąpienie innych objawów wymienionych w pkt 1 jako bezwzględne przeciwwskazania.

---

Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości większej lub równej 4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.

U pacjenta będącego w trakcie terapii przy użyciu cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii.

Zmiana terapii każdorazowo wymaga uzyskania uprzedniej zgody Zespołu Koordynującego.

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

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

[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]

---

<sup>†</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego 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 text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

[Redacted text block consisting of multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



The table is a grid with numerous rows and columns. Most of the content is hidden behind black redaction bars. There are several instances of small yellow rectangular markers placed within the grid, possibly indicating specific data points or cells of interest. The markers are scattered across different rows and columns, but their exact meaning or the data they represent is not discernible due to the redactions.

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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 line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

---

[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 text block]



The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small white rectangular fragments are visible within the redacted areas, scattered across the rows. The overall layout is a grid-like structure with multiple columns and many rows.

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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 text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

---

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



---

## 1.4 Ocenianie punkty końcowe

Wg ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), ocenę skuteczności terapii ZZSK przeprowadza się wielotorowo, oceniając m.in. takie domeny, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa oraz inne. Zestaw narzędzi do oceny skuteczności terapii kontrolujących przebieg choroby (DC-ART, ang. *disease-controlling antirheumatic treatments*) przedstawiono w tabeli 2. Zestaw narzędzi do oceny klinicznej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.

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



Tabela 3. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK.

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

Poniżej opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS.

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

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

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie

---

10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

Zadania (pytania):

- Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop.
- Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki.
- Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach.
- Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.
- Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu.
- Obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.
- Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu indeksu BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*). Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa:

- test Schöbera,
- odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie,
- zgięcie boczne po lewej i prawej stronie,
- odległość międzykostkową,
- rotację szyi na lewo i prawo.

Kryteria **poprawy ASAS** obejmują 4 domeny:

- globalna ocena pacjenta (VAS);
- ból kręgosłupa (VAS);
- indeks upośledzenia funkcji BASFI;
- zapalenie (średnia z 5. i 6. domeny BASDAI).

Kryteria odpowiedzi **ASAS20**: co najmniej 20% poprawa i co najmniej 10 mm poprawa w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen.

Kryteria odpowiedzi **ASAS50** i **ASAS70** wymagają odpowiednio co najmniej 50% lub 70% poprawy.

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

Kryteria **ASAS5/6**, poza 4 kryteriami podstawowymi dla ASAS, obejmują dwa dodatkowe – ruchomości kręgosłupa i stężenia białka CRP – kryteria ASAS20 oraz co najmniej 20% poprawa w domenie 5. i 6., tj. ruchomości kręgosłupa i stężenia białka CRP.

**Częściowa odpowiedź wg ASAS** zakłada uzyskanie mniej niż 20 mm we wszystkich 4 domenach.

**Ocenę bolesności kręgosłupa, sztywności oraz ocenę nasilenia choroby wg pacjenta** ocenia się przy użyciu skali wizualnej (VAS) lub numerycznej (NRS), gdzie 0 oznacza, że pacjent nie odczuwa bólu, a wartość maksymalna (10 lub 100 w zależności od wersji skali) oznacza ciężki ból.

Kolejną skalą używaną w ocenie aktywności ZZSK jest skala **MASES** (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*), która służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych. Bada 13 miejsc (0-13). Każde miejsce punktuje się 0 – brak bolesności lub 1 – występuje bolesność. Skala obejmuje badanie:

- połączeń żebrowo-mostkowych,
- kolca biodrowego przedniego-górnego,
- grzebienia biodrowego,
- spojenia łonowego,
- guzowatości piętowej,
- guzowatości piszczelowej,
- krętarza większego,
- guzowatości kulszowej,
- rozciągnięcia podszwowego,
- okolicy ścięgna Achillesa.

**Skala SPARCC** (Spondylitis Research Consortium of Canada Enthesitis Index; wskaźnik Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartropatiami) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych. Bada 16 miejsc (skala 0-16).

---

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania [redacted] golimumabu (Simponi®), [redacted] terapii ZZSK.

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 zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</li></ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>golimumab 50 mg raz na miesiąc</li></ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>[redacted]</li><li>[redacted]</li><li>[redacted]</li></ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>skuteczność oceniana jako wpływ na:<ul style="list-style-type: none"><li>ból i inne objawy choroby,</li><li>aktywność choroby,</li><li>progresję choroby,</li><li>funkcjonowanie pacjentów;</li></ul></li><li>jakość życia;<ul style="list-style-type: none"><li>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:<ul style="list-style-type: none"><li>częstość działań niepożądanych,</li><li>częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych.</li></ul></li></ul></li></ul> <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS,</li><li>uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS,</li><li>ocena aktywności choroby przez lekarza i pacjenta (VAS),</li><li>ocena bólu pleców (VAS),</li><li>ocena bólu nocnego (VAS),</li><li>oraz następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.</li></ul>

## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- W zakresie doniesień konferencyjnych, dostępne książki abstraktów z konferencji: European League Against Rheumatism (EULAR) – Annual European Congress of Rheumatology z lat 2002-2011 oraz American College of Rheumatology (ACR) – Annual Scientific Meetings z lat 2006-2011.
- 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 poszukiwania 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 troje badaczy (J.P., T.M., O.A.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych: 15.04.2012.

---

### 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 – dane te przedstawiono w aneksie 8.

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

- Badana populacja:
  - dorośli pacjenci (wiek  $\geq 18$  lat) z rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich.
- Badana interwencja:
  - golimumab 50 mg raz na miesiąc.
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
- 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,
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK;
- pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgnistych jako jednym z objawów spondyloartropatii;
- pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian widocznych na RTG.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (J.P.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2007), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (O.A.) 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 4). Prace oceniano także pod kątem:

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

Ocenę jakości prac wykonywało niezależnie troje badaczy (J.P., T.M., O.A.). 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 i zmiennego modelu danych (*fixed effect*). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### [REDACTED] 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. 5.1.4 oraz arkusza Excel 2007.



## 4 Wyniki

### 4.1 Liczba dostępnych badań

W toku przeszukiwania baz danych, 1374 tytułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności z tematem opracowania. Następnie 70 pełnych tekstów badań zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do opracowania włączono: 31 prac opisujących jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne dla golimumabu (GO-RAISE), [REDACTED]

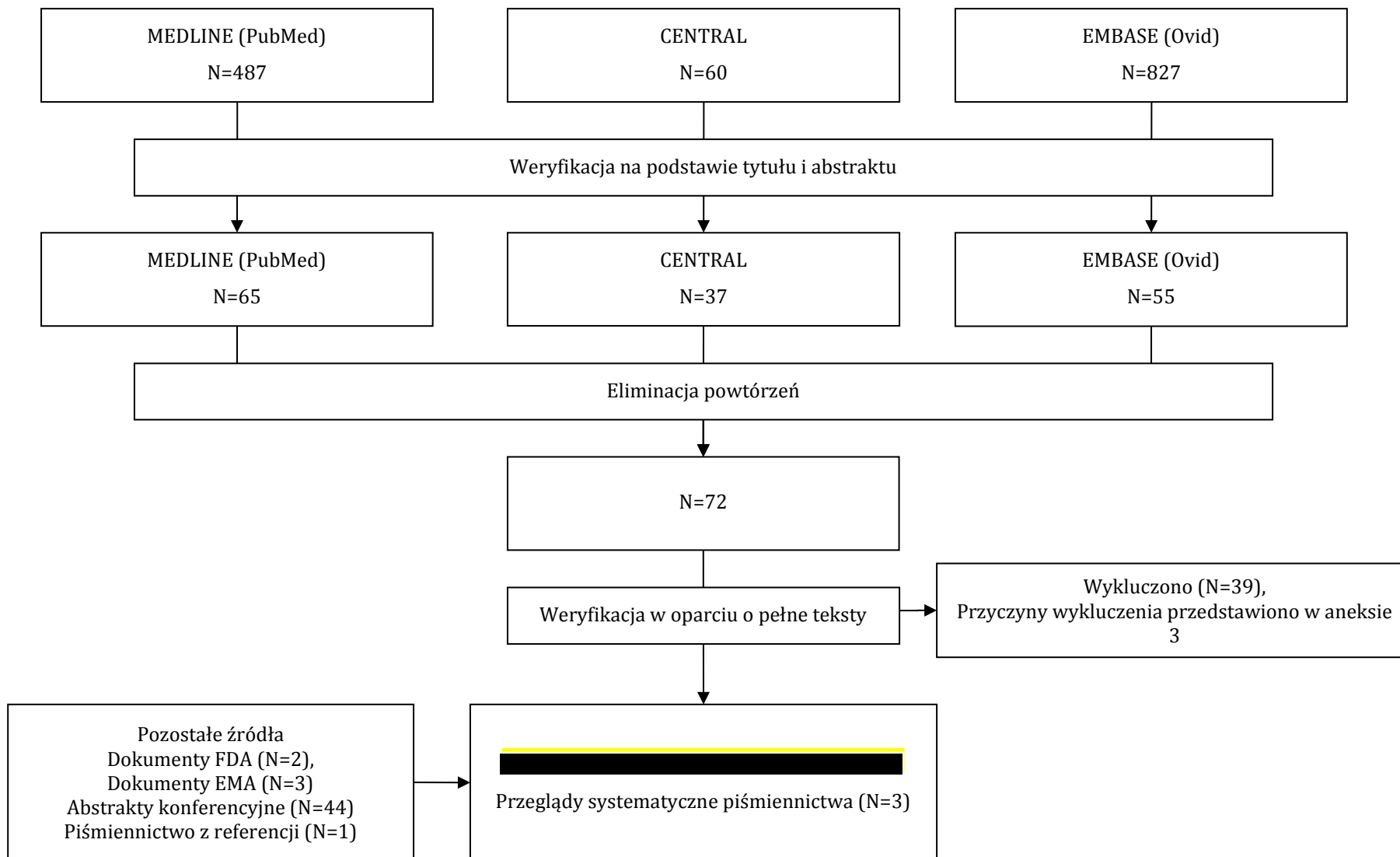
[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w toku przeszukiwania książek abstraktów z konferencji EULAR oraz ACR zidentyfikowano 44 abstrakty, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne. Dodatkowo dane z publikacji uzupełniono o dane ekstrahowane z dokumentów FDA i EMA. Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), przedstawiono w aneksie 8.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych zidentyfikowano trzy opracowania spełniające kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa – Oldfield 2009, Singh 2011 i Boyce 2010.

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



## 4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

### 4.2.1 Golimumab

Badanie GO-RAISE zostało opisane w pełnym raporcie, zatem dane z tego badania były przedmiotem analizy jakości dowodów. Dodatkowe dane dotyczące badania uzyskano z abstraktów konferencyjnych.

W badaniu GO-RAISE kontrolą dla golimumabu podawanego w dawce 50 lub 100 mg było placebo. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Autorzy opisali szczegóły procesu zaślepienia badania. Protokół badania w warunkach podwójnie ślepej próby zakładał 24-tygodniowy okres badania, niemniej pacjentów z grupy placebo i z grupy leczonych golimumabem w dawce 50 mg, którzy w 16. tygodniu obserwacji spełniali kryteria wczesnego wyjścia przydzielono (w warunkach podwójnie ślepej próby) odpowiednio do grupy leczonych golimumabem w dawce 50 mg albo golimumabem w dawce 100 mg. Kryteria wczesnego wyjścia obejmowały <20% poprawę wyniku w domenie całkowity ból pleców i w domenie sztywność poranna. Pacjentów tych traktowano w 24. tygodniu jako tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie.

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, 8:1, 8 odpowiednio do grupy placebo, grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg albo grupy leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Proces randomizacji został opisany, natomiast nie podano uzasadnienia zastosowania stosunku randomizacji 1:1, 8:1, 8. Proces randomizacji nie był w pełni skuteczny – pacjenci randomizowani do leczenia golimumabem krócej chorowali na ZZSK w porównaniu do pacjentów w grupie placebo. Poza tym 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 2,56% w grupie placebo, 7,25% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i 4,29% w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Przyczyny przerwania badania zostały szczegółowo opisane przez autorów.

Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli zaplanowanego 24-tygodniowego okresu badania, włączając pacjentów, których w 16. tygodniu przeniesiono do innych grup niż wynikało to z randomizacji, wyniósł 55,13% w grupie placebo, 25,36% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i 4,29% w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg.

---

Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę LOCF (*last observation carried forward*). Do analizy włączano wszystkich randomizowanych. Uznano, że pierwszorzędowego punktu końcowego nie osiągnęli pacjenci, którzy do 14. tygodnia obserwacji nie osiągnęli odpowiedzi zgodnej z żadnym z kryteriów ASAS, rozpoczęli terapię LMPCh, lekiem biologicznym, immunosupresantem, kortykosteroidami, zwiększyli dawkę sulfasalazyny, MTX, hydroksychloroniny, kortykosteroidów bądź przerwali badanie.

Badanie przeprowadzono z udziałem stosunkowo licznej grupy pacjentów (356 randomizowanych pacjentów) w 57 ośrodkach w Belgii, Finlandii, Francji, Niemczech, Holandii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Korei i na Tajwanie.

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. Sponsor (Centocor, Inc.) brał udział w planowaniu badania oraz zebrał i analizował wszystkie dane. Dodatkowo sponsor badania powołał niezależny komitet, który odpowiadał za analizę wyników odnoszących się do bezpieczeństwa leczenia.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

### 4.3 Badania wtórne

Zidentyfikowano 3 opracowania spełniające kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa.

#### 4.3.1 Oldfield 2009

W pracy Oldfield 2009 oceniono zastosowanie golimumabu w terapii ZZSK. W zidentyfikowanym opracowaniu obok farmakologicznych właściwości golimumabu przedstawiono wyniki badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w ZZSK, oraz łuszczycowym zapaleniu stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Dane dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa golimumabu w wyżej wymienionych jednostkach chorobowych identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach Medline, EMBASE oraz AdisBase. Dodatkowe piśmiennictwo identyfikowano 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 dla golimumabu – w tym jedno dotyczące terapii ZZSK – badanie GO-RAISE. 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-RAISE.

### 4.3.2 Singh 2011

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem, golimumabem, certolizumabem, anakinrą, tocilizumabem, rytuksymabem i abataceptem).

Dane identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library (data odcięcia: styczeń 2010).

Do przeglądu włączono pacjentów z każdym stanem chorobowym wymagającym leczenia lekami biologicznymi, z wyjątkiem HIV/AIDS (ze względu na złożoność leczenia).

W przeglądzie analizowano główne punkty końcowe, takie jak częstość występowania działań niepożądanych, w tym poważnych, poważnych infekcji, gruźlicy, białaczki lub chłoniaka, niewydolności serca, a także przerwania badania z powodu działań niepożądanych. Ponadto w przeglądzie analizowano częstość występowania drugorzędowych punktów końcowych, takich jak ogólna liczba działań niepożądanych, wszystkich sercowych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji lub infuzji, reakcji alergicznych, częstość zgonów, neurologicznych działań niepożądanych, nowotworów, poważnych infekcji płuc, infekcji oportunistycznych lub grzybiczych.

Do przeglądu włączono 163 randomizowane i kontrolowane badania kliniczne, które objęły populację łącznie 50 010 pacjentów i 46 badań otwartych będących przedłużeniem badań randomizowanych, które objęły populację 11 954 pacjentów. Mediana czasu trwania badania wyniosła 6 miesięcy dla badań typu RCT i 13 miesięcy dla badań otwartych.

Wśród włączonych do przeglądu badań, 9 badań dotyczyło golimumabu (8 RCT i jedno badanie otwarte), 22 badania dotyczyły adalimumabu (12 RCT i 10 badań otwartych), 52 badania dotyczyły etanerceptu (42 RCT i 10 badań otwartych). Spośród badań włączonych do przeglądu 10 badań RCT i 10 otwartych dotyczyło populacji z ZZSK. Większość RCT włączonych do przeglądu była badaniami o krótkim okresie trwania, z medianą 6 miesięcy.

Analizę ograniczono do predefiniowanych głównych punktów końcowych, a także punktów końcowych rekomendowanych w Cochrane Handbook. Nie analizowano drugorzędowych punktów końcowych ze względu na niewielką liczbę badań raportujących te punkty, a także niewielką liczbę poszczególnych zdarzeń.

Według autorów leczenie biologiczne wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania badania, a także nawrotu gruźlicy. W szczególności stosowanie adalimumabu i infliksymabu związane jest z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych w porównaniu z leczeniem kontrolnym, terapia certolizumabem pegol wiązała się z istotnie częstszym występowaniem

---

poważnych infekcji w porównaniu do kontroli, a infliksymab był związany z istotnie częstszym w porównaniu do kontroli występowaniem działań niepożądanych prowadzących do przerwania badania.

Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy poszczególnymi terapiami. Stosowanie abataceptu i anakinry wiązało się z istotnie niższym odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Poważne zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej podczas terapii abataceptem w porównaniu do terapii certolizumabem pegol, etanerceptem, infliksymabem, rytuksymabem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pegol, etanerceptem i infliksymabem.

Pacjenci stosujący abatacept istotnie rzadziej niż pacjenci przyjmujący infliksymab i tocilizumab zapadali na poważne infekcje. Certolizumab pegol był związany z częstszym występowaniem poważnych infekcji w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, abataceptem, anakinrą, golimumabem, infliksymabem i rytuksymabem. Cztery leki biologiczne, abatacept, adalimumab, etanercept i golimumab wiązały się z istotnie rzadszym niż infliksymab odsetkiem rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych. Podczas stratyfikacji na jednostki chorobowe, wśród pacjentów z ZZSK przyjmujących leki biologiczne istotnie częściej w porównaniu do tych przyjmujących kontrolę występowały zdarzenia niepożądane ogółem, poważne zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Ze względu na brak badań *head-to-head* autorzy przeprowadzili porównania pośrednie. Wymagało to założenia, że badania włączone do przeglądu są do siebie zbliżone w zakresie metodologii i wyjściowej charakterystyki pacjentów, pomimo że w rzeczywistości włączone do przeglądu prace były heterogeniczne i różniły od analizowanej populacji wcześniejszymi terapiami, jednoczesnym przyjmowaniem LMPC<sub>h</sub>, czasem trwania choroby i dawką leku. Autorzy przeprowadzili porównanie skorygowane o dawkę, a także metaanalizę stratyfikowaną. Autorzy nie znaleźli dowodów na niespójność w większości porównań pośrednich, jednak sugerują ostrożną interpretację tych wyników. Spośród ograniczeń, autorzy wymienili także zbyt małą liczbę niektórych zdarzeń niepożądanych, co nie pozwoliło na przeprowadzenie znaczącego porównania pośredniego i metaanalizy. Do opracowania włączono jedynie randomizowane badania kliniczne i ich otwarte kontynuacje. Długoterminowe badania obserwacyjne, dane z rejestrów pozwoliłyby na bardziej realistyczne oszacowanie ryzyka związanego ze stosowaniem leków biologicznych, jednak takie rozwiązanie również niesie ze sobą pewne ograniczenia.

Według autorów przeglądu, istnieje konieczność przeprowadzenia długoterminowych badań oceniających bezpieczeństwo, pozwalających na porównanie dostępnych leków biologicznych.

### 4.3.3 Boyce 2010

Celem opracowania był przegląd literatury dotyczącej zastosowania golimumabu w terapii RZS, ŁZS i ZZSK. Dane identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane m.in. w bazach The PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov. Autorzy zidentyfikowali i włączyli do przeglądu siedem badań klinicznych, w tym 5 badań dotyczyło zastosowania golimumabu u pacjentów z RZS (w 4 z nich golimumab podawano podskórnie, w 1 dożylnie), po jednym badaniu dotyczyło ŁZS i ZZSK. Autorzy opracowania oprócz omówienia właściwości farmakokinetycznych i farmakologicznych golimumabu, przedstawili wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w RZS, ŁZS i ZZSK. Wyniki dotyczące ZZSK pokrywają się z tymi prezentowanymi w niniejszym opracowaniu.

Golimumab wydaje się alternatywą dla innych inhibitorów TNF- $\alpha$  stosowanych zarówno jako terapia inicjująca, jak i drugiego rzutu w ZZSK i ŁZS. Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest alternatywą dla terapii innymi inhibitorami TNF- $\alpha$  w RZS. Dodatkowe badania kliniczne, obserwacyjne, a także długoterminowa ocena bezpieczeństwa pozwolą na dokładniejszą ocenę zastosowania golimumabu w terapii RZS, ŁZS i ZZSK.

Według autorów opracowania, golimumab w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się bardziej skuteczny od placebo w terapii RZS, natomiast golimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się bardziej skuteczny od placebo w terapii ŁZS i ZZSK. Zaletą golimumabu jest niewątpliwie sposób i częstość dawkowania (podskórnie, co 4 tygodnie). Autorzy wyrazili potrzebę porównania golimumabu z innymi inhibitorami TNF- $\alpha$  poprzez dodatkowe badania kliniczne lub metaanalizy.

---

## 5 Kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

### 5.1 Golimumab

#### 5.1.1 GO-RAISE

Wieloośrodkowe (57 ośrodków w USA, Kanadzie, Europie i Azji), randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby. Pacjentów spełniających kryteria włączenia randomizowano w stosunku 1:1, 8:1, 8 do grupy otrzymującej placebo, golimumab w dawce 50 mg albo golimumab w dawce 100 mg w iniekcji podskórnej co 4 tygodnie. Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie. W 16. tygodniu badania uczestników, którzy nie osiągnęli co najmniej 20% poprawy w domenach: całkowity ból pleców i sztywność poranna (spełnili tzw. kryteria wczesnego wyjścia) przydzielano (w warunkach podwójnie ślepej próby) do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg (pacjenci z grupy placebo), bądź golimumab w dawce 100 mg (pacjenci z grupy otrzymującej golimumab w dawce 50 mg). Pozostali uczestnicy ukończyli 24-tygodniowe badanie zgodnie z pierwotną randomizacją. Pacjenci, którzy spełnili kryteria wczesnego wyjścia (patrz wyżej) w 24. tygodniu klasyfikowani byli jako pacjenci bez odpowiedzi na leczenie. Po 24. tygodniach pacjenci z grupy otrzymującej placebo oraz pacjenci otrzymujący golimumab w dawce 50 mg kontynuowali leczenie golimumabem w dawce 50 mg w warunkach podwójnie ślepej próby przez kolejne 80 tygodni. Podobnie pacjenci otrzymujący golimumab w dawce 100 mg. Od 104. do 252. tygodnia badania pacjenci kontynuowali leczenie w warunkach otwartej próby klinicznej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS20 w 14. tygodniu badania.

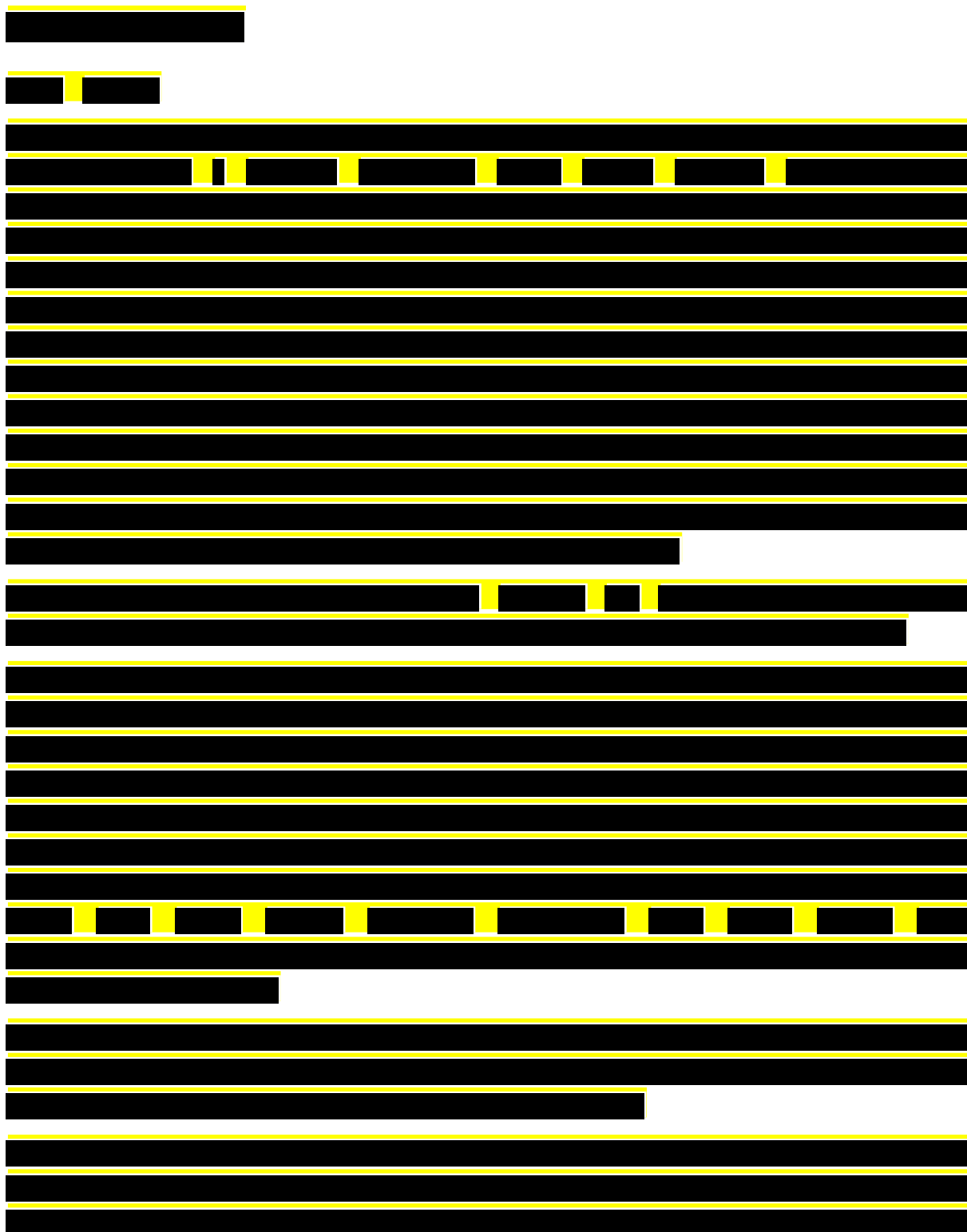
Drugorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS20 w 24. tygodniu badania oraz ocena zmian w skalach BASFI i BASMI w 14. tygodniu badania.

Analizę danych dotyczących skuteczności leczenia przeprowadzono w oparciu o analizę populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT – *ang. intention-to-treat*), która objęła wszystkich pacjentów randomizowanych do badania. Ocenę bezpieczeństwa leczenia przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku.

Do badania włączono 356 pacjentów – 75 w grupie otrzymującej placebo, 138 pacjentów w grupie otrzymującej golimumab w dawce 50 mg oraz 140 pacjentów otrzymujących golimumab w dawce 100 mg. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej. Większość pacjentów ukończyło 24-tygodniowe badanie. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli zaplanowany okres badania wyniósł 97,4%; 92,8%; 95,7% odpowiednio w grupie otrzymującej placebo,



golimumab 50 mg i golimumab 100 mg, w tym 44,9%; 74,6%; 95,7% pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej placebo, golimumab 50 mg i golimumab 100 mg ukończyło badanie w grupie, do której byli pierwotnie randomizowani.



[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 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]

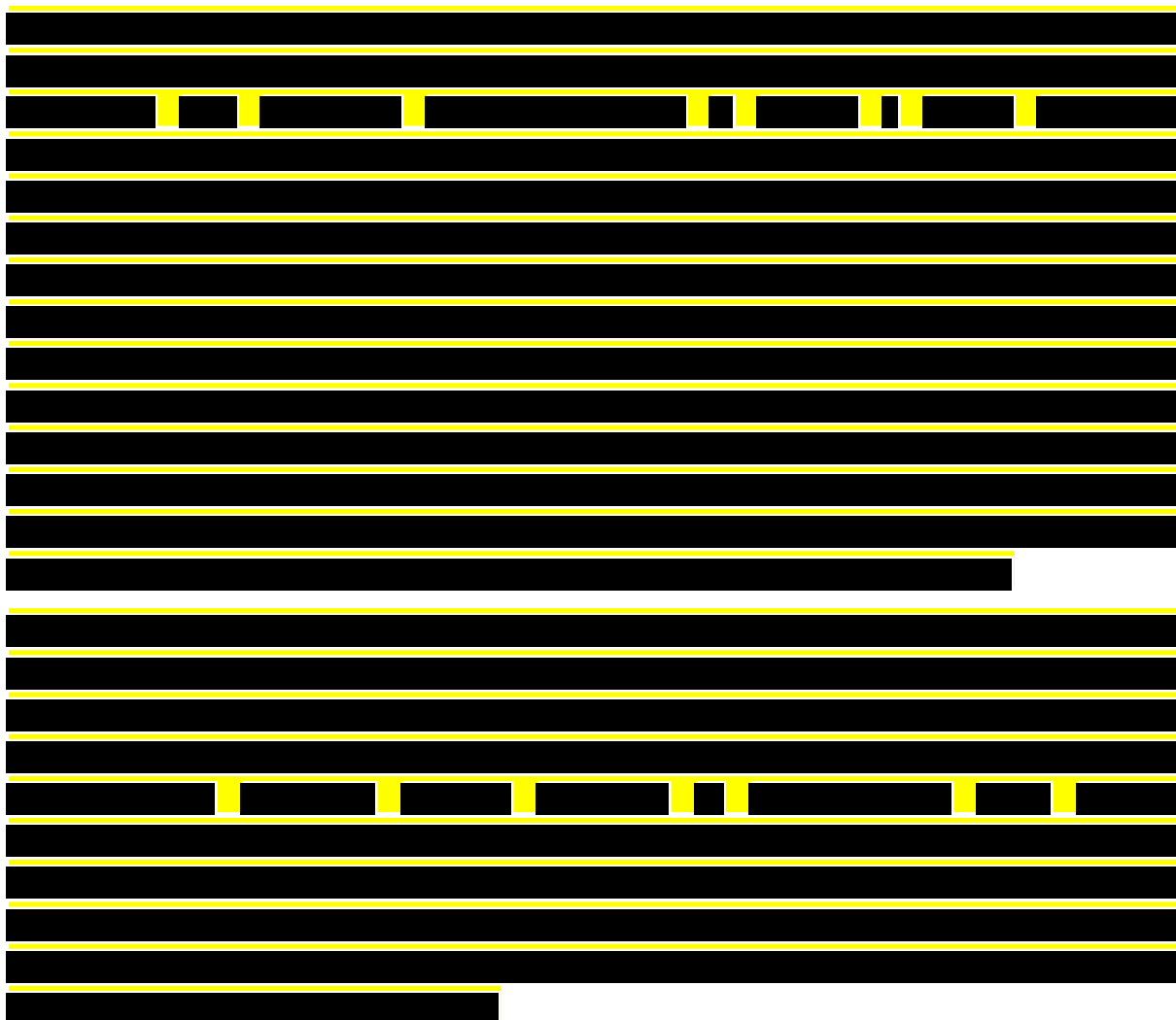
[Redacted]

[Redacted text block]

---

## 6 Analiza wyników badań pierwotnych

Analiza wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia golimumabem objęła jedno badanie: GO-RAISE. 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 katagorycznych, dla których protokół badania zakładał przeniesienie wyników z 12. tygodnia na 24. tydzień w populacji, która zmieniła alokację do grupy terapeutycznej.





## 6.1 Skuteczność leczenia

### 6.1.1 ASAS20

#### 6.1.1.1 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 59,4% i 21,8%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 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-RAISE	138	82 (59,4)	78	17 (21,8)	2,73 (1,75; 4,24)	<0,001	2,7 (1,4; 6,1)

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 55,8% i 23,1%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 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-RAISE	138	77 (55,8)	78	18 (23,1)	2,42 (1,57; 3,72)	<0,001	3,1 (1,6; 7,6)



[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 text block]

[Large redacted area]

[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 text block]

[Large 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]

## 6.1.2 ASAS40

### 6.1.2.1 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. i 24. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS40 była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 44,9% i 15,4%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 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-RAISE	138	62 (44,9)	78	12 (15,4)	2,92 (1,68; 5,07)	<0,001	3,4 (1,6; 9,6)

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 43,5% i 15,4%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 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-RAISE	138	60 (43,5)	78	12 (15,4)	2,83 (1,62; 4,92)	<0,001	3,6 (1,7; 10,5)

[Redacted text block]

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

---

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

[Redacted]

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

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

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

---

[Redacted text block]





[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 ASAS5/6

#### 6.1.3.1 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. i 24. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS5/6 była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 50,0% i 7,7%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 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-RAISE	138	69 (50,0)	78	6 (7,7)	6,50 (2,96; 14,27)	<0,001	2,4 (1,0; 6,6)

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 49,3% i 12,8%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 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-RAISE	138	68 (49,3)	78	10 (12,8)	3,84 (2,10; 7,02)	<0,001	2,7 (1,3; 7,1)

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large 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]

#### 6.1.4 Częściowa remisja wg ASAS

##### 6.1.4.1 Golimumab

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję według ASAS w 14. i 24. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję według ASAS w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 23% i 5%;  $p < 0,01$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS 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-RAISE	138	32 (23,2)	78	4 (5,1)	4,52 (1,66; 12,31)	0,003	5,5 (1,7; 29,5)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali częściową remisję według ASAS w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 26% i 5%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS 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-RAISE	138	36 (26,1)	78	4 (5,1)	5,09 (1,88; 13,76)	0,001	4,8 (1,5; 22,2)

[Redacted text block]

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	36 (26,1)	78	4 (5,1)	5,09 (1,88; 13,76)	0,001	4,8 (1,5; 22,2)



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

## 6.1.5 BASDAI50

### 6.1.5.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE wyniki oceny aktywności choroby w skali BASDAI przedstawiono jako odsetek osób, które uzyskały 50% redukcję wyniku w skali BASDAI – odpowiedź BASDAI50.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 14. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 44% i 15%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI 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-RAISE	138	61 (44,2)	78	12 (15,4)	2,87 (1,65; 5,00)	<0,001	3,5 (1,6; 10,0)

W badaniu GO-RAISE odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 48% i 14%;  $p < 0,001$ ) – patrz tabela poniżej.



Tabela 33. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI 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-RAISE	138	66 (47,8)	78	11 (14,1)	3,39 (1,91; 6,03)	<0,001	3,0 (1,4; 7,8)

[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 text block]

[Redacted text block]

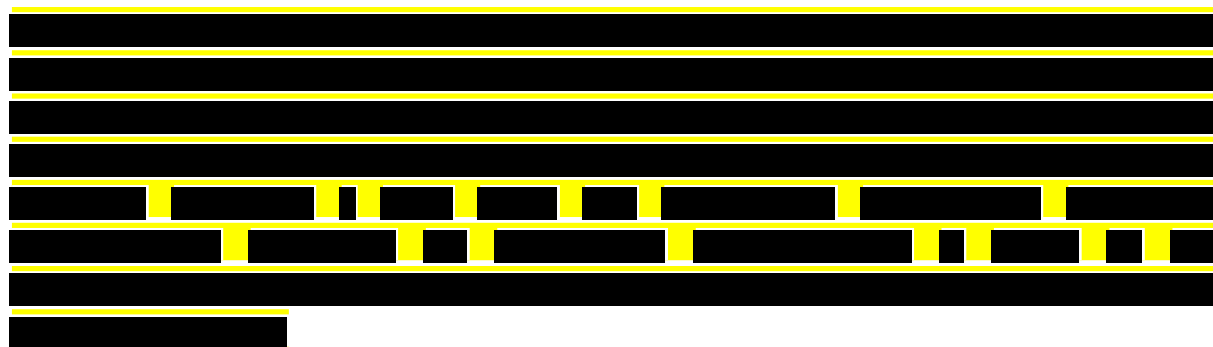
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



## 6.1.6 Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent

### 6.1.6.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS (0-10), wykonana przez pacjentów w 14. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję ogólnej oceny aktywności choroby w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 38. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby – ocena pacjenta w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	-2,8 (-5,0; -1,0)	78	-0,8 (-2,3; 0,3)	-	<0,001

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text]

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

---

[Redacted 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]



## 6.1.7 Ból pleców

### 6.1.7.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena wykonana w 14. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję nasilenia bólu pleców w skali VAS (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 41. Zmiana nasilenia bólu pleców w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (VAS 0-10).

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	-3,5 (-5,5; -0,8)	78	-0,8 (-3,1; 0,3)	-	<0,001



[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 text block]

[Large 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 Table]

### 6.1.8 Ból nocny

#### 6.1.8.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena wykonana w 14. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję nasilenia nocnego bólu pleców w skali VAS (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 45. Zmiana nasilenia nocnego bólu pleców w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (VAS 0-10).

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	-3,0 (-5,3;-0,5)	78	-0,3 (-2,9; 0,5)	-	<0,001

[Redacted Table]

---

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

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

[REDACTED]



## 6.1.9 Ocena ruchomości – BASMI

### 6.1.9.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena wykonana w 14. tygodniu badania nie wykazała redukcji zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI – *Bath AS Metrology Index* (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 48 . Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	0,0 (-1,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.1.10 Ocena sprawności fizycznej - BASFI

#### 6.1.10.1 Golimumab

Dla badania GO-RAISE dostępne są dane dotyczące oceny sprawności fizycznej, opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI (VAS 0-10). Ocena wykonana w 14. tygodniu badania wykazała istotnie większą poprawę sprawności fizycznej w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych

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

Tabela 51. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	-1,4 (-3,1; -0,1)	78	0,1 (-1,1; 1,1)	-	<0,001

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

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

[REDACTED]

---

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

[REDACTED]

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

### 6.1.11 Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych

#### 6.1.11.1 Golimumab

Dla badania GO-RAISE dostępne dane dotyczące zmiany wyniku w skali MASES (0-13) nie wskazują na istotną różnicę pomiędzy golimumabem a placebo w 14. tygodniu obserwacji – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 54. Zmiana wyniku w skali MASES w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	0,0 (-2,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 1,0)	-	ns

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

## 6.1.12 Ocena ruchomości klatki piersiowej

### 6.1.12.1 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena zmiany ruchomości klatki piersiowej (cm) nie wykazała istotnej różnicy między grupą otrzymującą golimumab w dawce 50 mg w stosunku do placebo w 12. tygodniu badania – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

Tabela 57. Zmiana ruchomości klatki piersiowej w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	0,0 (-0,5; 1,0)	78	0,0 (-0,5; 0,6)	-	ns

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

**6.1.13 Ocena stężenia CRP**

**6.1.13.1 Golimumab**

W badaniu GO-RAISE ocena zmiany stężenia CRP wykonana w 14. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję stężenia CRP w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.



Tabela 60. Zmiana stężenia CRP w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (mg/dl).

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	-0,7 (-2,0; 0,0)	78	0,0 (-0,6; 0,2)	-	<0,001

[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]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### 6.2 Jakość życia

Dane dotyczące oceny jakości życia oceniano używając kwestionariuszy SF-36. Dostępne dane dotyczą wyników uzyskiwanych w komponentie fizycznej (PCS) oraz mentalnej (MCS).

## 6.2.1 SF-36 PCS

### 6.2.1.1 Golimumab

Ocena wykonana w 14. tygodniu badania GO-RAISE wykazała istotną poprawę wyniku w skali SF-36 PCS (komponenta fizykalna) w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu do placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych. Zgodnie z Rigby 2011<sup>47</sup> pacjenci przyjmujący golimumab istotnie poprawili wynik w skali SF-36 PCS.

Tabela 63. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	7,3 (1,5; 15,3)	78	2,4 (-1,4; 7,8)	-	<0,001

[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 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]

## 6.2.2 SF-36 MCS

### 6.2.2.1 Golimumab

Ocena wykonana w 14. tygodniu badania wykazała istotną poprawę wyniku w skali SF-36 MCS (komponenta mentalna) w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg w porównaniu do placebo – patrz tabela poniżej. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartylowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych. Zgodnie z Rigby 2011<sup>47</sup>, poprawa wyniku w skali SF-36 MCS wśród pacjentów przyjmujących zarówno golimumab, jak i placebo nie była istotna klinicznie.

Tabela 66. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (przedział)	N	mediana (przedział)		
GO-RAISE	138	1,5 (-2,2; 7,8)	78	0,1 (-4,3; 5,3)	-	<0,05

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.3 Bezpieczeństwo leczenia

### 6.3.1 Działania niepożądane ogółem

#### 6.3.1.1 Golimumab

Ogólna częstość działań niepożądanych w badaniu GO-RAISE, w 24. tygodniu była porównywalna pomiędzy grupami i wyniosła 84,8% i 76,6% odpowiednio w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 69. Działania niepożądane ogółem – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	117 (84,8)	77	59 (76,6)	1,11 (0,96; 1,28)	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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

---

## 6.3.2 Poważne działania niepożądane

### 6.3.2.1 Golimumab

Częstość poważnych działań niepożądanych była porównywalna w grupie placebo z grupami leczonymi golimumabem w dawce 50 mg (odpowiednio 6,5% i 3,6%) – patrz tabela poniżej.

Tabela 72. Poważne działania niepożądane – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	5 (3,6)	77	5 (6,5)	0,56 (0,17; 1,87)	0,34	-

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

### 6.3.3 Infekcje

#### 6.3.3.1 Golimumab

Ze wszystkich działań niepożądanych, najczęściej obserwowano infekcje. Częstość infekcyjnych działań niepożądanych wyniosła 36,4% w grupie placebo oraz 46,4% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 75. Infekcyjne działania niepożądane – golimumab vs placebo.

	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	64 (46,4)	77	28 (36,4)	1,28 (0,90; 1,80)	0,17	-

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	0 (0,0)	77	1 (1,3)	0,19 (0,01; 4,54)	0,30	-

### 6.3.4 Ciężkie infekcyjne działania niepożądane

#### 6.3.4.1 Golimumab

Ciężkie infekcje nie wystąpiły u pacjentów w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg i wystąpiły u 1 pacjenta w grupie placebo (p=ns) – patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Ciężkie infekcyjne działania niepożądane – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	0 (0,0)	77	1 (1,3)	0,19 (0,01; 4,54)	0,30	-

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

### 6.3.5 Reakcja w miejscu infekcji

#### 6.3.5.1 Golimumab

Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji w populacji pacjentów, którzy otrzymywali golimumab w dawce 50 mg była porównywalna w stosunku do częstości działań niepożądanych w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Reakcja w miejscu iniekcji – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	12 (8,7)	77	2 (2,6)	3,35 (0,77; 14,57)	0,11	-

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

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

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

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	5 (3,6)	77	0 (0,0)	6,17 (0,35; 110,15)	0,22	-

### 6.3.6 Rumień w miejscu iniekcji

#### 6.3.6.1 Golimumab

Częstość występowania rumienia w miejscu iniekcji wyniosła 3,6% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg, natomiast nie wystąpiła w grupie otrzymujących placebo – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 83. Rumień w miejscu iniekcji – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	5 (3,6)	77	0 (0,0)	6,17 (0,35; 110,15)	0,22	-

### 6.3.7 Ból głowy

#### 6.3.7.1 Golimumab

Częstość występowania bólu głowy wyniosła 2,6% w grupie placebo oraz 8,0% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 85. Ból głowy- golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	11 (8,0)	77	2 (2,6)	3,07 (0,70; 13,49)	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]

### 6.3.8 Choroba nowotworowa

#### 6.3.8.1 Golimumab

Choroba nowotworowa nie wystąpiła u w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg oraz wystąpiła u 1 pacjenta w grupie placebo (p=ns) – patrz tabela poniżej.

Tabela 88. Choroba nowotworowa – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	0 (0,0)	77	1 (1,3)	0,19 (0,01; 4,54)	0,30	-

### 6.3.9 Zapalenie nosogardzieli

#### 6.3.9.1 Golimumab

Częstość występowania zapalenia nosogardzieli wyniosła 11,7% w grupie placebo oraz 13,0% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 89. Zapalenie nosogardzieli – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	18 (13,0)	77	9 (11,7)	1,12 (0,53; 2,36)	0,77	-

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	18 (13,0)	77	9 (11,7)	1,12 (0,53; 2,36)	0,77	-

[Redacted text]

[Redacted text]





### 6.3.10 Infekcje górnych dróg oddechowych

#### 6.3.10.1 Golimumab

Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych wyniosła 7,8% w grupie placebo oraz 13,8% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 92. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	19 (13,8)	77	6 (7,8)	1,77 (0,74; 4,24)	0,20	-



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

### 6.3.11 Męczyliwość

#### 6.3.11.1 Golimumab

Częstość występowania męczyliwość wyniosła 6,5% w grupie placebo oraz 10,1% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 94. Męczyliwość – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	14 (10,1)	77	5 (6,5)	1,56 (0,58; 4,17)	0,37	-

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 6.3.12 Ból stawów

#### 6.3.12.1 Golimumab

Częstość występowania bólu stawów wyniosła 10,4% w grupie placebo oraz 9,4% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 96. Ból stawów – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	13 (9,4)	77	8 (10,4)	0,91 (0,39; 2,09)	0,82	-

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 6.3.13 Ból gardła

#### 6.3.13.1 Golimumab

Częstość występowania bólu gardła wyniosła 5,2% w grupie placebo oraz 7,2% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 98. Ból gardła – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	10 (7,2)	77	4 (5,2)	1,39 (0,45; 4,30)	0,56	-

### 6.3.14 Kaszel

#### 6.3.14.1 Golimumab

Kaszel występował u 6,5% pacjentów z grupy placebo oraz u 9,4% pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 99. Kaszel – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	13 (9,4)	77	5 (6,5)	1,45 (0,54; 3,92)	0,46	-

### 6.3.15 Biegunka

#### 6.3.15.1 Golimumab

Częstość występowania biegunki wyniosła 3,9% w grupie placebo oraz 8,0% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg i – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 100. Biegunka – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	11 (8,0)	77	3 (3,9)	2,05 (0,59; 7,11)	0,26	-

[Redacted table 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 text]



### 6.3.16 Nudności

#### 6.3.16.1 Golimumab

Nudności występowały u 5,2% pacjentów przyjmujących placebo oraz 5,8% pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 102. Nudności – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	8 (5,8)	77	4 (5,2)	1,12 (0,35; 3,59)	0,85	-

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

### 6.3.17 Podwyższony poziom ALT

#### 6.3.17.1 Golimumab

Podwyższony poziom ALT występował u 2,6% pacjentów w grupie placebo oraz 4,3% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – tabela 180.

Tabela 104. Podwyższony poziom ALT – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	6 (4,3)	77	2 (2,6)	1,67 (0,35; 8,09)	0,52	-

### 6.3.18 Podwyższony poziom AST

#### 6.3.18.1 Golimumab

Podwyższony poziom AST występował u 1,3% pacjentów w grupie placebo oraz 3,6% w grupie leczonych golimumabem w dawce 50 mg – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 105. Podwyższony poziom AST – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	5 (3,6)	77	1 (1,3)	2,79 (0,33; 23,45)	0,34	-

### 6.3.19 Immunoglobuliny przeciw golimumabowi

#### 6.3.19.1 Golimumab

Immunoglobuliny przeciw golimumabowi występowały u 3,6% pacjentów leczonych golimumabem w dawce 50 mg. U pacjentów przyjmujących placebo nie zaobserwowano obecności immunoglobulin przeciw golimumabowi – różnice pomiędzy badanymi grupami nie były istotne statystycznie – patrz tabela poniżej.

Tabela 106. Immunoglobuliny przeciw golimumabowi – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n(%)	N	n(%)			
GO-RAISE	138	5 (3,6)	77	0 (0,0)	6,17 (0,35; 110,15)	0,22	-

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out 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]	1	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	1	[REDACTED]	1	[REDACTED]

---

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania golimumabu w terapii ZZSK [REDACTED]

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA) i rejestrach badań klinicznych. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych przy pomocy oprogramowania RevMan 5.1.4. Ze [REDACTED]

Do dnia 15.04.2012 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu – badanie GO-RAISE.

Tabela 108. Ocena jakości dowodów - golimumab w leczeniu ZZSK

Golimumab w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK					
<b>Populacja:</b> chorzy z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa					
<b>Interwencja:</b> golimumab w dawce 50 mg					
<b>Komparator:</b> placebo					
Wyniki zdrowotne	Wyniki	Liczba pacjentów	Liczba badań	Jakość dowodów (GRADE)	Komentarz
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	RR=2,83 (95%CI: 1,62; 4,92); NNT=3,6	216	1	⊕⊕⊕⊕	-
Częściowa remisja wg ASAS w 24 tyg.	RR=5,09 (95%CI: 1,88; 13,76); NNT=4,8	216	1	⊕⊕⊕⊕	-
Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 24. tyg.	RR=2,87 (95%CI: 1,65; 5,00); NNT=3,5	216	1	⊕⊕⊕⊕	-
Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 (komponenta fizykalna)	-	216	1	⊕⊕⊕○	Sposób prezentacji wyników nie pozwolił na analizę statystyczną danych
Działania niepożądane ogółem	RR=1,11 (95%CI: 0,96; 1,28)	215	1	⊕⊕⊕⊕	-
Poważne działania niepożądane	RR=0,56 (95%CI: 0,17; 1,87)	215	1	⊕⊕⊕○	Brak precyzji oszacowania wyników, łączna liczba zdarzeń <300
Reakcja w miejscu iniekcji	RR=3,35 (95%CI: 0,77; 14,57)	215	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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕	[Redacted]

---

Analizowana populacja była homogeniczna pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej (patrz aneks 5), a metodyka badań – porównywalna.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS20 w 12.-16. tygodniu obserwacji. Pozostałymi punktami końcowymi były m.in. odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS20 w 24. tygodniu obserwacji, ASAS40, ASAS5/6, zmiany wyników dla skal BASDAI, BASFI, BASMI, ocena bezpieczeństwa leczenia, ocena jakości życia (kwestionariusze SF-36).

[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]

---

### 7.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano dwa opracowania spełniające kryteria systematycznego przeglądu piśmiennictwa, w którym oceniono zastosowanie golimumabu w terapii ZZSK – prace Oldfield 2009 i Boyce 2010. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącego wyników ekstrahowanych z badania GO-RAISE. Ponadto, zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne oceniające bezpieczeństwo terapii lekami biologicznymi, w tym golimumabem, adalimumabem i etanerceptem.

### 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 ASAS, należy uznać za dość dużą w przypadku porównań z placebo. Również siła dowodów dotyczących bezpieczeństwa leczenia w przypadku golimumabu wydaje się dostateczna. Mimo że omawiane dane pochodzą z jednego badania, to poprawna metodyka tego badania oraz wysoka jakość pozwalają na wiarygodne wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w stosunku do placebo. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 8 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie oceniające skuteczność golimumabu u pacjentów z ZZSK. W badaniu tym komparatorem dla golimumabu było placebo. Nie

[Redacted text block]

[Redacted text block]:

- golimumab w porównaniu do placebo istotnie zwiększa szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i częściowej remisji ZZSK – NNT dla odpowiedzi ASAS20 i częściowej remisji wg ASAS przy 14-tygodniowej kuracji wynosi odpowiednio 3 i 6, przy 24-tygodniowej kuracji – odpowiednio 3 i 5;
- 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 – zarówno w komponentcie fizycznej (SF-36 PCS), jak i mentalnej (SF-36 MCS);

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

Tabela 112. Strategia przeszukiwania Cochrane Library. 15.04.2011

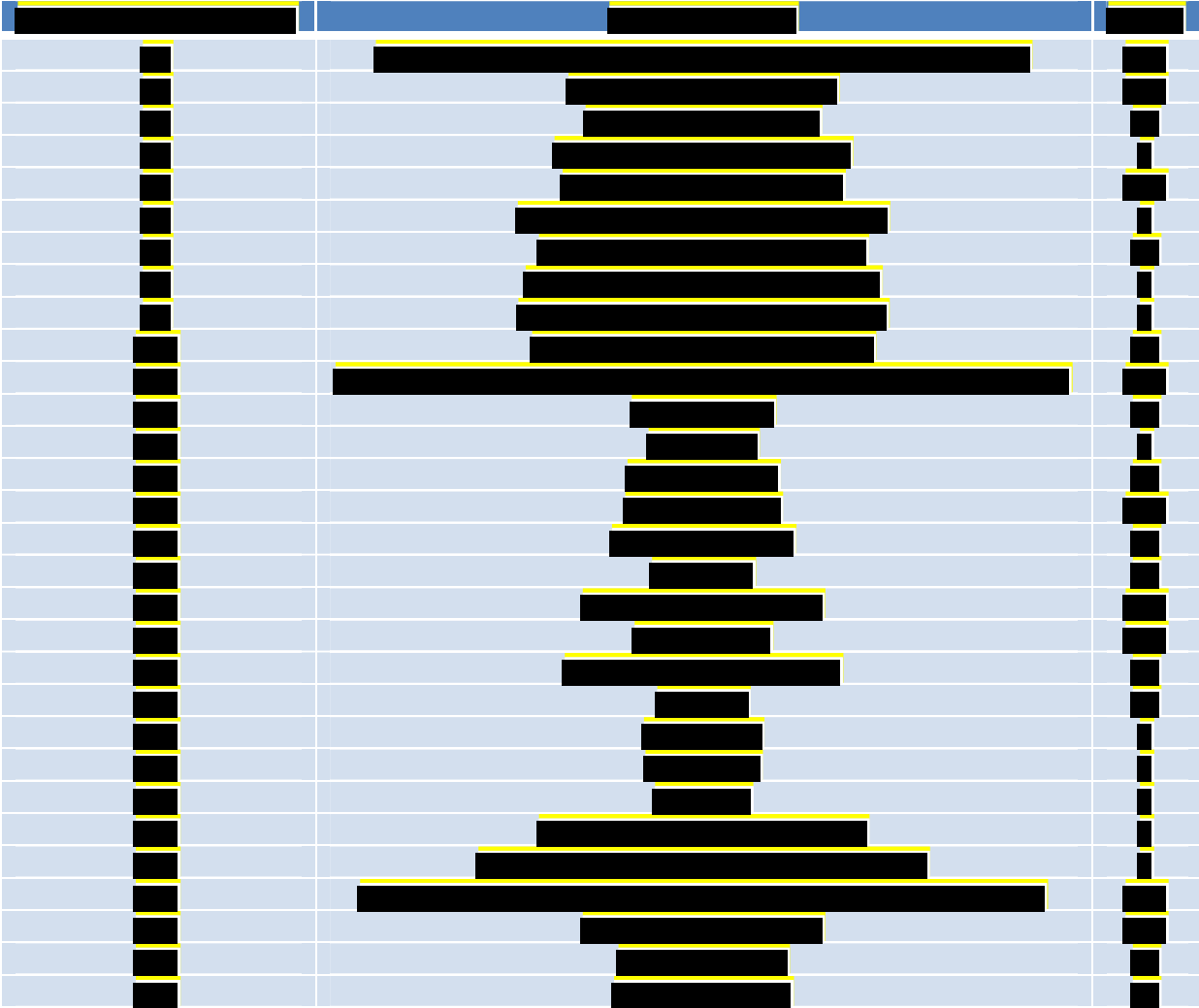


Tabela 113. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier). 15.04.2011

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

---

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

### **GO-RAISE**

#### **Pełne raporty**

- Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58 (11):3402-12.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Sep;62 (9):1266-71.
- Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Sep;48 (9):596-607.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84. Epub 2011 Nov 29.
- Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7. Epub 2011 Oct 19.

#### **Doniesienia konferencyjne**

- Braun J, Davis JC, van der Heijde D, Deodhar A, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Hsu B, Beutler A, Inman R. Golimumab, a new, human, tnf-alpha antibody administered subcutaneously every 4 weeks, in ankylosing spondylitis (as): 24-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled go-raise study. *Ann rheum dis* 2008;67 (suppl II):58.
- van der Heijde D, Braun J, Davis JC, Deodhar A, Inman R, Mack ME, Beutler A, Hsu B. Head-to-head comparison of 3 enthesitis indices in the ankylosing spondylitis anti-tnf-alpha trial of golimumab (go-raise). *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl II):519.
- Van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Beutler A, Han C, Inman R. Golimumab significantly improves health-related

quality of life in patients with active ankylosing spondylitis: results from the phase 3 go-raise study. *Ann rheum dis* 2008;67 (suppl ii):520.

- Braun J, Van der Heijde D, Deodhar A, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Beutler A, Mack M, Han J, Zrubek J, Hsu B, Inman R. Golimumab, a new, human, tnfa antibody administered subcutaneously every 4 weeks, in ankylosing spondylitis (as): 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled go-raise study. *Ann rheum dis* 2009;68 (suppl3):629.
- Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Beutler A, Mack M, Xu S, Zrubek J, Hsu B, Inman RD. Golimumab, a New, Human, TNF-aantibody Administered Subcutaneously Every 4 Weeks, in Ankylosing Spondylitis (AS): 104-Week Efficacy and Safety Results of the Randomized, Placebo-Controlled GO-RAISE Study. *Acr* 2009 annual meeting abstract nr 1259.
- J. Braun, X. Baraliakos, K.G. Hermann, D. van der Heijde, R. Inman, A. Deodhar, A. Baratelle, S. Xu, W. Xu, B. Hsu, GO-RAISE Study Investigators. Golimumab Reduces Spinal Inflammation In Ankylosing Spondylitis: Magnetic Resonance Imaging Results Of The Randomized, Placebo-Controlled GO-RAISE Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl3):266.
- K.G. Hermann, J. Braun, X. Baraliakos, D. van der Heijde, R. Inman, A. Deodhar, A. Baratelle, S. Xu, W. Xu, B. Hsu, GO-RAISE Study Investigators. The effect of golimumab on structural spinal changes in ankylosing spondylitis: magnetic resonance imaging results of the placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl3):338.
- J. Braun, X. Baraliakos, K. Hermann, D. M Van Der Heijde, R. D Inman, A. A Deodhar, A. Baratelle, S. Xu, W. Xu, B. Hsu. The Effect of Golimumab on Structural Spinal Changes in Ankylosing Spondylitis: Magnetic Resonance Imaging Results of the Randomized, Placebo-Controlled GO-RAISE Study. *ACR/ARHP 2010 Annual Scientific Meeting*, Abstract number: L1.
- J. Braun, D. van der Heijde, Kay-Geert Hermann, X. Baraliakos, A. Deodhar, A. Beutler, M. Mack, W. Xu, B. Hsu, R. D. Inman and GO-RAISE Clinical Investigators. The Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy with Two Different Doses of Golimumab on Radiographic Progression in Definite Ankylosing Spondylitis: 4-Year Results. *ACR/ARHP 2011 Annual Scientific Meeting*. Abstract number: 423.
- J. Braun, D. van der Heijde, A. Deodhar, A. Beutler, M. Mack, B. Hsu and R. D. Inman. Sustained Clinical Response with Golimumab Administered Subcutaneously Every 4 Weeks in Ankylosing Spondylitis: 104-Week Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study. *ACR/ARHP 2011 Annual Scientific Meeting*. Abstract number: 1227.

---

[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 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]

---

## **Opracowania wtórne**

### **Boyce 2010**

Boyce E.G. Halilovic J. Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-(alpha) inhibitor. *Clinical Therapeutics* (2010) 32:10 (1681-1703).

### **Oldfield 2009**

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

### **Singh 2011**

Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview.

### 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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

GO- RAISE					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	57 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Azji	<b>Populacja:</b> 356 pacjentów w wieku $\geq 18$ lat <b>Horyzont czasowy:</b> 24 tygodnie (obserwacja podstawowa), 76 tygodni (obserwacja rozszerzona - 2 grupy otrzymujące golimumab w dawce 50 mg i 100 mg, badanie zaślepione), 5 lat (obserwacja rozszerzona - badanie otwarte)	Golimumab 50 mg w iniekcji co 4 tygodnie (n=138) Golimumab 100 mg w iniekcji co 4 tygodnie (n=140) Placebo (n=78)	<u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 14. tygodniu badania <u>Drugorzędowy:</u> ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6 <u>Inne:</u> BASDAI, BASMI, BASFI, ból pleców, ból nocny, całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36)	<u>Wg AOTM:</u> II A <u>Wg IADAD:</u> 5 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
<b>Kryteria włączenia</b>			<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów New York na min. 3 miesiące przed podaniem golimumabu</li> <li>Ocena choroby w skali BASDAI <math>\geq 4</math> (VAS 0-10)</li> <li>Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej</li> <li>Aktywna lub latentna gruźlica, pozytywny wynik próby tuberkulinowej, kontakt z osobą z aktywną gruźlicą</li> <li>Całkowite zeszywnienie kręgosłupa</li> <li>Inna przewlekła choroba zapalna</li> <li>Poważna infekcja w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, oportunistyczna infekcja w ciągu pół roku przed włączeniem do badania</li> <li>Zapalenie wątroby</li> <li>Choroba nowotworowa</li> <li>Stwardnienie rozsiane</li> <li>Zastoinowa niewydolność serca</li> <li>Transplantacja</li> <li>Zakażenie HIV</li> </ul>		
Komentarz: pacjenci od 16. tygodnia badania mogli zmieniać alokację do grupy terapeutycznej przy zachowaniu podwójnie ślepej próby					





[Redacted Title]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

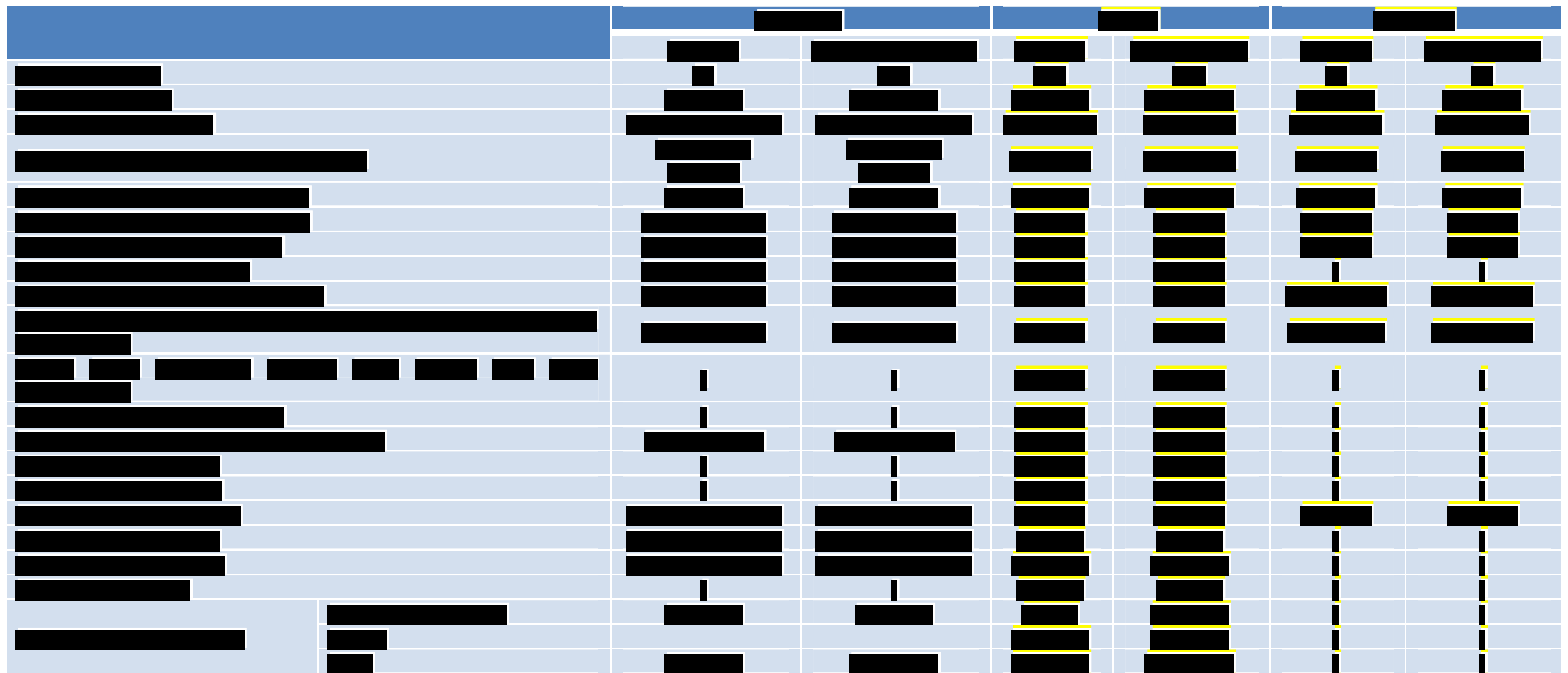


Heijde 2006					
Metoda badania	Lokalizacja	Popu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

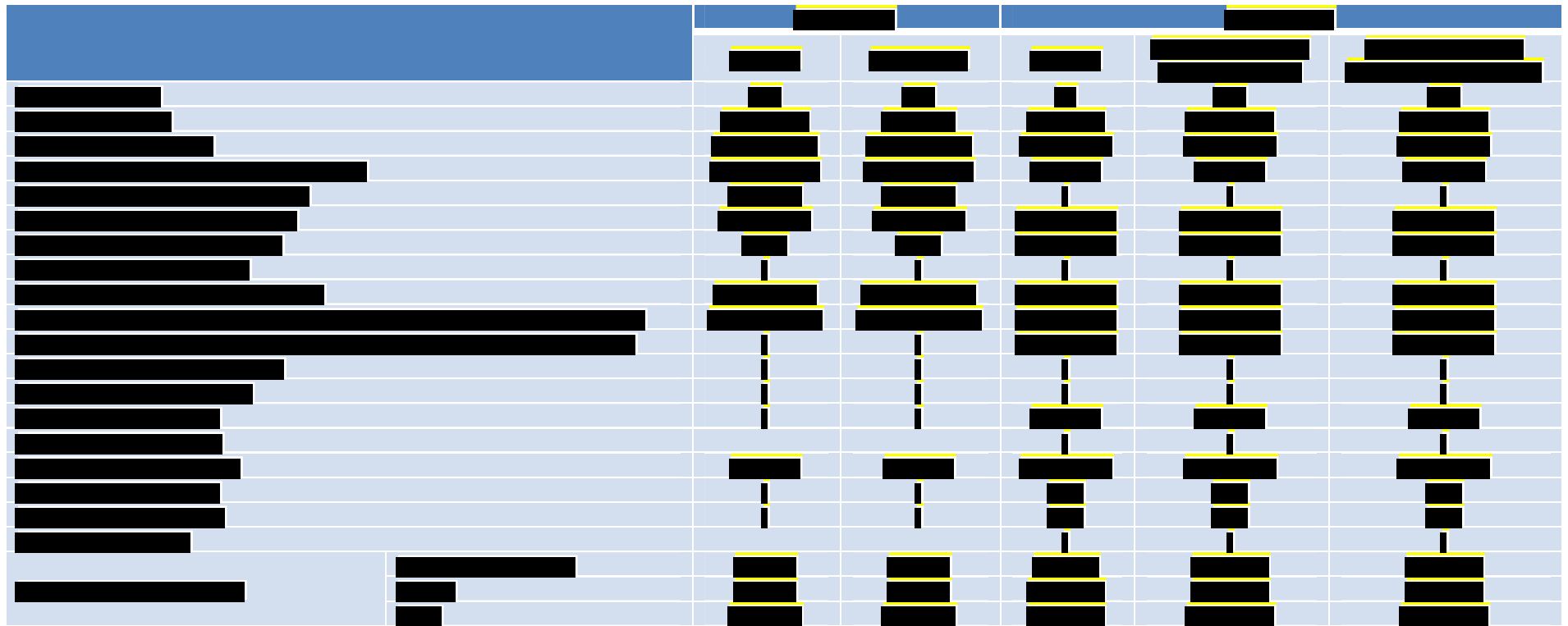
[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]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

█ [Redacted Title]



2 \*VAS 0-100, \*\* [mediana(r.k.)]





3

\*VAS 0-100



[Redacted header bar]

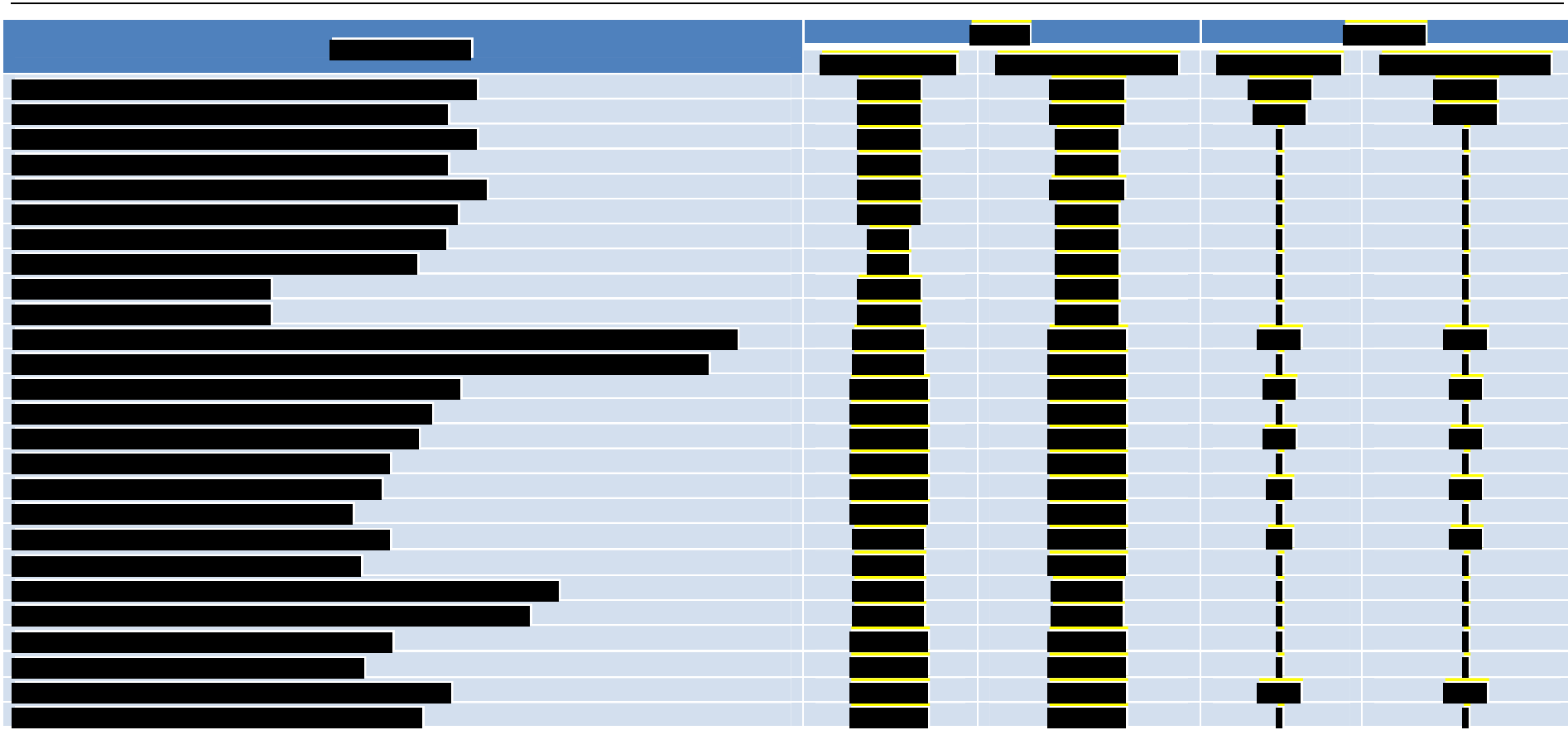
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

\* w 16. tygodniu badania 41 pacjentów z grupy placebo przeszło do grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg, a 25 pacjentów z grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg przeszło do grupy leczonej golimumabem w dawce 100 mg.

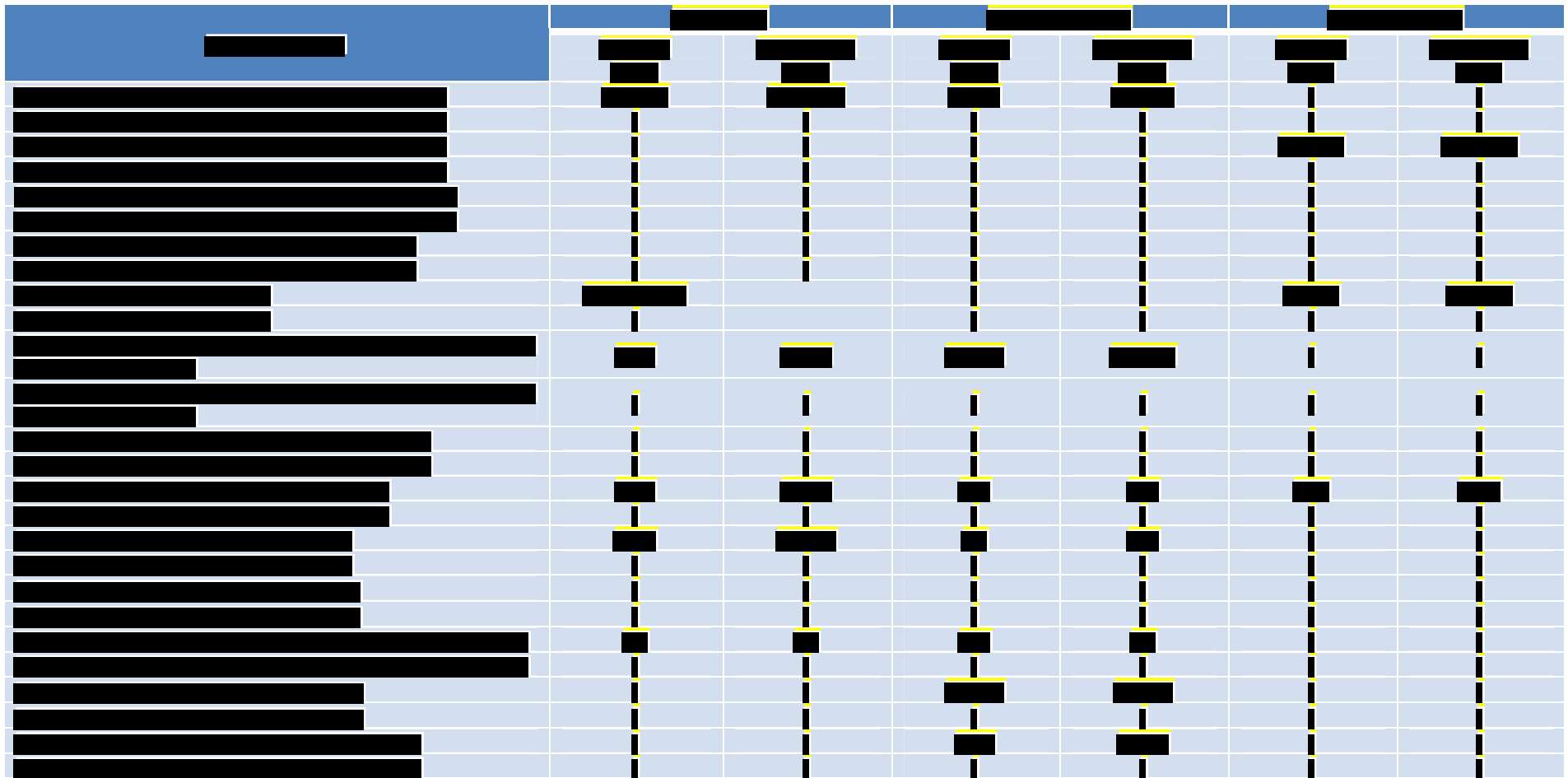


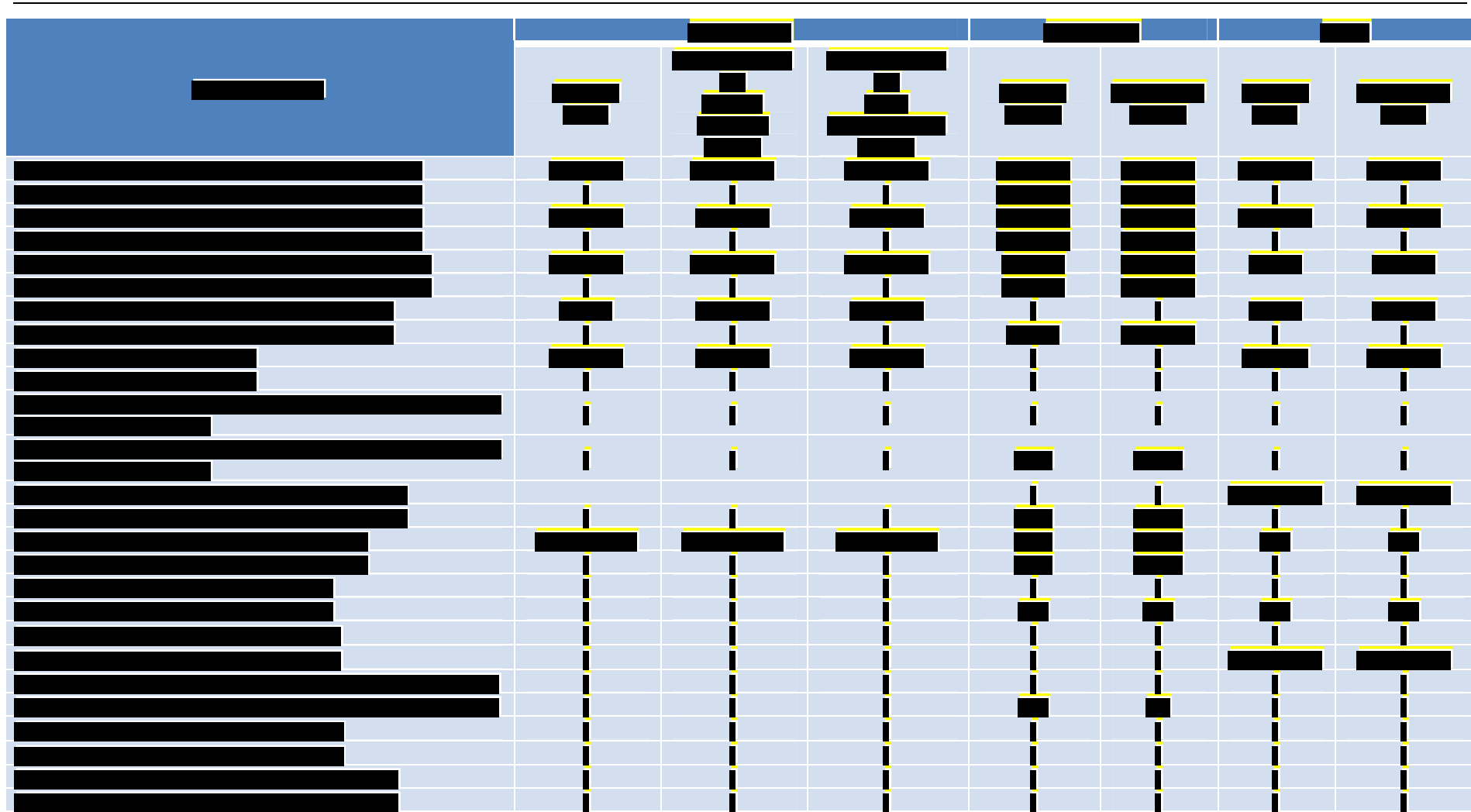
## Aneks 7. Zebrane dane opisujące skuteczność – badania kontrolowane

Punkt końcowy	GO- RAISE	
	Placebo N=78	Golimumab 50 mg N=138
Odpowiedź na leczenie ASAS20 – 14 tydzień [n(%)]	17 (21,8)	82 (59,4)
Odpowiedź na leczenie ASAS20 – 24 tydzień [n(%)]	18 (23,1)	77 (55,8)
Odpowiedź na leczenie ASAS40 – 14 tydzień [n(%)]	12 (15,4)	62 (44,9)
Odpowiedź na leczenie ASAS40 – 24 tydzień [n(%)]	12 (15,4)	60 (43,5)
Odpowiedź na leczenie ASAS5/6 – 14 tydzień [n(%)]	6 (7,7)	69 (50,0)
Odpowiedź na leczenie ASAS5/6 – 24 tydzień [n(%)]	10 (12,8)	68 (49,3)
Częściowa remisja wg ASAS – 14 tydzień [n(%)]	4 (5,1)	32 (23,2)
Częściowa remisja wg ASAS – 24 tydzień [n(%)]	4 (5)	36 (26)
BASDAI50 – 14 tydzień [n(%)]	12 (15,4)	61 (44,2)
BASDAI50 – 24 tydzień [n(%)]	11 (14,1)	66 (47,8)
Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent (VAS 0-10) – 14 tydzień [średnia(SD)]	-0,8 (-2,3;0,3)	-2,8 (-5,0;-1,0)
Ogólna ocena aktywności choroby – pacjent (VAS 0-10) – 24 tydzień [średnia(SD)]	-0,2 (-2,2;1,0)	-2,6 (-5,2;-1,0)
Ból pleców (VAS 0-10) – 14 tydzień [średnia(SD)]	-0,8 (-3,1;0,3)	-3,5 (-5,5;-0,8)
Ból pleców (VAS 0-10) – 24 tydzień [średnia(SD)]	-0,4 (-2,0;1,0)	-3,5 (-5,6;-0,8)
BASFI (VAS 0-10) – 14 tydzień [średnia(SD)]	0,1 (-1,1;1,1)	-1,4 (-3,1;-0,1)
BASFI (VAS 0-10) – 24 tydzień [średnia(SD)]	0,4 (-1,1;1,3)	-1,6 (-3,4;0,0)
CRP (mg/dL) – 14 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-0,6;0,2)	-0,7 (-2,0;0,0)
CRP (mg/dL) – 24 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-0,6;0,3)	-0,7 (-2,0;0,0)
BASMI (0–10) – 14 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-1,0;0,0)	0,0 (-1,0;0,0)
BASMI (0–10) – 24 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-1,0;0,0)	0,0 (-1,0;0,0)
Ruchomość klatki piersiowej (cm) – 14 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-0,5;0,6)	0,0 (-0,5;1,0)
Ruchomość klatki piersiowej (cm) – 24 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-0,5;0,7)	0,5 (-0,5;1,3)
MASES (0–13) – 14 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-1,0;1,0)	0,0 (-2,0;0,0)
MASES (0–13) – 24 tydzień [średnia(SD)]	0,0 (-2,0;1,0)	-1,0 (-2,0;0,0)
Ból nocny (VAS 0-10) – 14 tydzień [średnia(SD)]	-0,3 (-2,9;0,5)	-3,0 (-5,3;-0,5)
Ból nocny (VAS 0-10) – 24 tydzień [średnia(SD)]	-0,4 (-1,9;0,9)	-3,1 (-5,6;-0,8)



\* NRS (0-10)





\*VAS 0-100; \*\*mediana, \*\*\* BASDAI40; \*\*\*\* skala 1-5, gdzie 1 oznacza brak aktywności

† 64 stawy oceniane w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak sztywności; †† 66 stawów ocenianych w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak tkliwości; ††† dane dla 16. tygodnia obserwacji; †††† Modified Newcastle Enthesis Index, \$ N= [redacted] i N=12 - placebo



## 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-TNFalpha Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis	NCT00265083	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród pacjentów z ZZSK.	Grudzień 2005 - styczeń 2012	Trwa, badanie GO-RAISE włączone do przeglądu	Golimumab	Placebo
Effect of Anti-TNF (Alpha) Treatment on Circulating Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and Vascular Stiffness in Ankylosing Spondylitis (AS)	NCT01212653	Ocena wpływu leczenia golimumabem na liczbę i funkcjonowanie komórek progenitorowych śródbłonna u pacjentów z ZSK. Skuteczność kliniczna golimumabu wśród chińskich pacjentów z ZZSK oceniana w 3, 6 i 12 miesiącu badania.	Październik 2010 - czerwiec 2012	Trwa, rekrutuje pacjentów	Golimumab	Placebo
A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Golimumab in the Treatment of Chinese Subjects With Ankylosing Spondylitis	NCT01248793	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu wśród chińskich pacjentów z ZZSK.	Listopad 2010 - marzec 2012	Zakończone, brak wyników	Golimumab	Placebo
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

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

---

## **Aneks 9. Badanie GO-RAISE – obserwacja do 104 tyg.**

Wieloośrodkowe (57 ośrodków w USA, Kanadzie, Europie i Azji), randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby. Planowany okres badania w warunkach podwójnie ślepej próby wynosił 24 tygodnie. W 16. tygodniu badania uczestników, którzy nie osiągnęli co najmniej 20% poprawy w domenach: całkowity ból pleców i sztywność poranna (spełnili tzw. kryteria wczesnego wyjścia) przydzielano (w warunkach podwójnie ślepej próby) do grup otrzymujących golimumab w dawce 50 mg (pacjenci z grupy placebo), bądź golimumab w dawce 100 mg (pacjenci z grupy otrzymującej golimumab w dawce 50 mg). Pozostali uczestnicy ukończyli 24-tygodniowe badanie zgodnie z pierwotną randomizacją. Pacjenci, którzy spełnili kryteria wczesnego wyjścia (patrz wyżej) w 24. tygodniu klasyfikowani byli jako pacjenci bez odpowiedzi na leczenie. Po 24 tygodniach pacjenci z grupy otrzymującej placebo oraz pacjenci otrzymujący golimumab w dawce 50 mg kontynuowali leczenie golimumabem w dawce 50 mg w warunkach podwójnie ślepej próby przez kolejne 80 tygodni. Podobnie pacjenci otrzymujący golimumab w dawce 100 mg. Od 104. do 252. tygodnia badania pacjenci kontynuowali leczenie w warunkach otwartej próby klinicznej. Dane z tego okresu nie są aktualnie dostępne. W tygodniu 104., 38,5%, 60,1% i 71,4% pacjentów z grup odpowiednio 1, 2 i 3 uzyskało co najmniej 20% odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS, 38,5%, 55,8% i 54,3% uzyskało odpowiedź ASAS40 i 21,8%, 31,9% i 30,7% uzyskało częściową remisję wg ASAS. BASDI i BASFI była <3 w 104. tygodniu badania. Bezpieczeństwo golimumabu do tygodnia 104. było zbliżone do tego ocenianego w tygodniu 24. Odpowiedz na leczenie uzyskana do 24. tygodnia została podtrzymana do 104. tygodnia.

Tabela 114. Skuteczność golimumabu do 104. tygodnia.

	Placebo → golimumab 50 mg (grupa 1)		Golimumab 50 mg (grupa 2)	
	Wczesne wyjście (tydzień 16-104)*	Crossover (tydzień 24-104)**	50 mg***	Wczesne wyjście (tydzień 16-104) 50 mg→100 mg*
Randomizowani pacjenci	41	35	113	25
<b>ASAS20 [n/N (%)]</b>				
Tydzień 28	23/40 (57,5)	26/35 (74,3)	85/102 (83,3)	6/25 (24,0)
Tydzień 52	25/34 (73,5)	29/34 (85,3)	85/98 (86,7)	9/21 (42,9)
Tydzień 104	24/31 (77,4)	28/31 (90,3)	77/90 (85,6)	7/16 (43,8)
<b>ASAS40 [n/N (%)]</b>				
Tydzień 28	15/40 (37,5)	21/35 (60,0)	66/102 (64,7)	3/25 (12,0)
Tydzień 52	19/34 (55,9)	27/34 (79,4)	73/98 (74,5)	2/21 (9,5)
Tydzień 104	21/31 (67,7)	28/31 (90,3)	74/90 (82,2)	5/16 (31,3)
<b>BASDAI50 [n/N (%)]</b>				
Tydzień 28	17/41 (41,5)	21/35 (60,0)	65/103 (63,1)	3/25 (12,0)
Tydzień 52	17/35 (48,6)	27/34 (79,4)	70/99 (70,7)	1/21 (4,8)
Tydzień 104	21/33 (63,6)	27/32 (84,4)	72/91 (79,1)	5/16 (31,3)
<b>Zmiana BASDAI &amp; [średnia (SD)]</b>				
Tydzień 28	-2,4 (2,49)	-3,3 (2,47)	-3,8 (2,15)	-0,8 (1,88)
Tydzień 52	-3,4 (2,60)	-4,4 (2,02)	-4,0 (2,09)	-1,3 (1,58)
Tydzień 104	-3,6 (2,25)	-4,6 (2,42)	-4,2 (2,19)	-2,0 (2,33)
<b>Zmiana BASFI &amp; [średnia (SD)]</b>				
Tydzień 28	-1,5 (2,86)	-1,5 (2,30)	-2,4 (2,12)	-0,3 (1,52)
Tydzień 52	-3,0 (3,07)	-2,3 (2,24)	-2,5 (2,12)	-0,9 (1,59)
Tydzień 104	-3,2 (3,20)	-2,6 (2,23)	-2,7 (2,07)	-1,7 (2,19)
<b>Zmiana BASMI &amp; [średnia (SD)]</b>				
Tydzień 28	-0,7 (0,87)	-0,8 (0,90)	-0,7 (0,90)	-0,4 (0,79)
Tydzień 52	-0,7 (0,96)	-0,7 (0,94)	-0,8 (0,78)	-0,4 (0,92)
Tydzień 104	-0,6 (1,04)	-0,8 (0,95)	-0,8 (0,79)	-0,4 (0,98)
<b>Zmiana SF-36 PCS<sup>s</sup> [średnia (SD)]</b>				
Tydzień 28	12,3 (8,78)	14,1 (9,40)	12,8 (10,63)	4,8 (8,96)
Tydzień 52	12,7 (10,87)	15,2 (8,65)	13,4 (10,70)	7,3 (10,82)
Tydzień 104	13,6 (7,80)	15,5 (9,32)	14,2 (11,28)	7,6 (8,83)
<b>Zmiana SF-36 MCS<sup>s</sup> [średnia (SD)]</b>				
Tydzień 28	4,3 (11,51)	3,7 (8,80)	3,7 (7,90)	1,8 (9,80)
Tydzień 52	3,9 (12,27)	3,9 (9,12)	2,9 (9,00)	1,2 (8,58)
Tydzień 104	5,2 (10,94)	2,0 (9,55)	3,8 (8,75)	1,5 (13,8)

\* pacjenci w tej grupie spełnili kryteria wczesnego wyjścia w tygodniu 16.

\*\* pacjenci w tej grupie nie przerwali leczenia do 24 tygodnia i przeszli do grupy przyjmujących golimumab w tygodniu 24.

\*\*\* pacjenci w tej grupie nie spełnili kryteriów wczesnego wyjścia w tygodniu 16.

## Aneks 10. Podsumowanie metodyki oraz oceny 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]

# Aneks 11. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności golimumabu, [REDACTED] w leczeniu ZZSK (GRADE)

Ocena jakości dowodów: golimumab w dawce 50 mg w leczeniu ZZSK.

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

1												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕
<hr/>												
												⊕⊕⊕⊕

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

\* sposób prezentacji wyników nie pozwala na analizę statystyczną danych.

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

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

2												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
												⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												

\* sposób prezentacji wyników w badaniu M03-606 nie pozwala na metaanalizę danych; \*\* wynik dla badania ATLAS.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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



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

[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕⊕
[Redacted]												
[Redacted]	[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 12. 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 13. Kryteria rozpoznania ASAS

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według ASAS<sup>48</sup>

**Chorzy z bólem krzyża trwającym >3 miesiące i w wieku < 45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości**

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym <sup>a</sup> i ≥1 cecha spondyloartropatii <sup>b</sup>	lub	HLA-B27 i ≥2 inne cechy spondyloartropatii <sup>b</sup>
--	-----	---

**a** - Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym:

- Aktywne (ostre) zapalenie w rezonansie magnetycznym silnie wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią
- Potwierdzone radiologicznie zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich

**b** - Cechy spondyloartropatii

- Zapalny ból kręgosłupa
- Zapalenie stawów
- Zapalenie przyczepów ścięgniastych (w obrębie pięty)
- Zapalenie błony naczyniowej oka
- Zapalenie palców (dactylitis)
- Łuszczyca obecnie lub w wywiadzie, rozpoznana przez lekarza
- Choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Dobra odpowiedź na NLPZ
- Spondyloartropatia w wywiadzie rodzinnym
- HLA-B27 - wynik dodatni według standardowych technik laboratoryjnych
- Zwiększone stężenie CRP - powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn, przy bólu krzyża

## **Aneks 14. 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 niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

[REDACTED]

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

			do 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]		

---

9	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## Aneks 16. Kryteria oceny według GRADE

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

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

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

Ograniczenia metodyki badań			
	<b>Brak ograniczeń</b>	<b>Istotne</b>	<b>Bardzo istotne</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	<b>Brak</b>	<b>Istotna niespójność</b>	<b>Bardzo istotna niespójność</b>
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			

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

## Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.....	18
Tabela 2. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.....	56
Tabela 3. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK .....	57
Tabela 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	89
Tabela 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	89



Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	94
Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	94

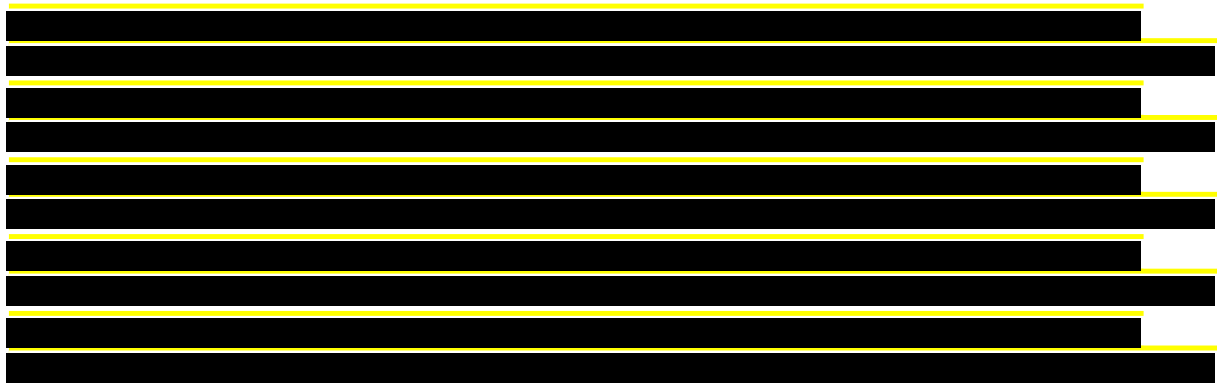


Tabela 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	97
Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS5/6 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	98



---

Tabela 25. Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 101

Tabela 26. Odsetek pacjentów z częściową remisją wg ASAS w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 101

Tabela 32. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 104

Tabela 33. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 105



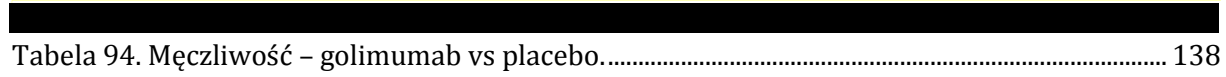
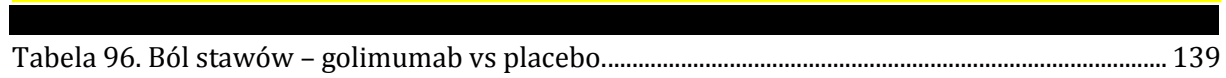
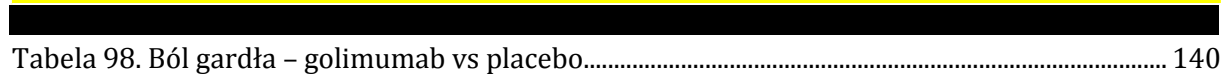




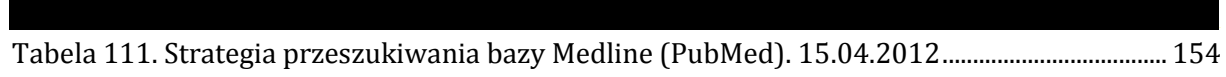
Tabela 38. Zmiana ogólnej oceny aktywności choroby – ocena pacjenta w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo..... 107

Tabela 41. Zmiana nasilenia bólu pleców w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (VAS 0-10)..... 109

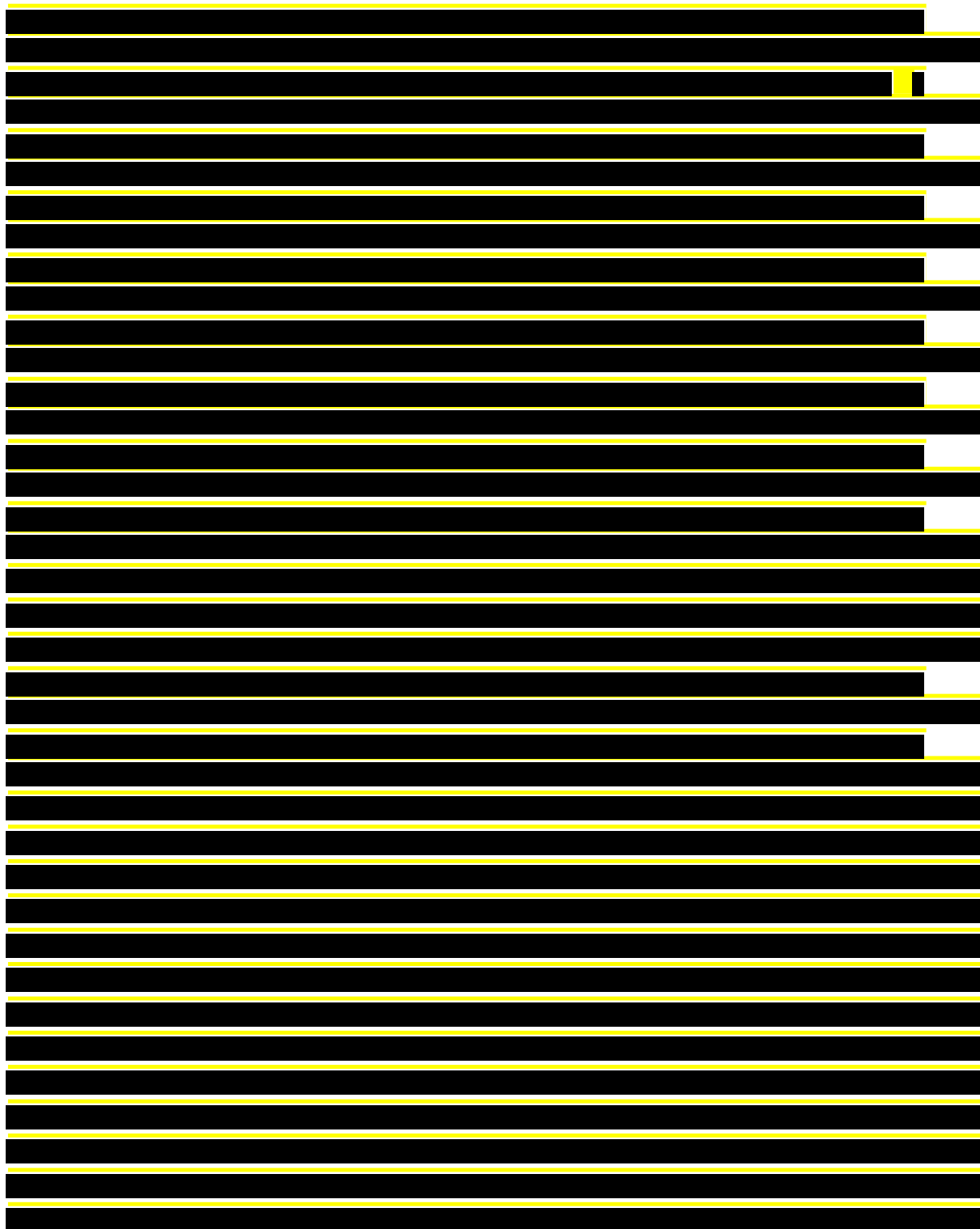
Tabela 45. Zmiana nasilenia nocnego bólu pleców w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (VAS 0-10)..... 111

Tabela 48 . Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. tygodniu – golimumab 50 mg.....	113
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 54. Zmiana wyniku w skali MASES w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	117
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 57. Zmiana ruchomości klatki piersiowej w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	119
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 60. Zmiana stężenia CRP w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo (mg/dl).....	121
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 63. Zmiana wyniku w skali SF-36 PCS w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	123
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 66. Zmiana wyniku w skali SF-36 MCS w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo. ....	125
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 69. Działania niepożądane ogółem – golimumab vs placebo.....	126
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 72. Poważne działania niepożądane – golimumab vs placebo.....	128
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 75. Infekcyjne działania niepożądane – golimumab vs placebo.....	129
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 78. Ciężkie infekcyjne działania niepożądane – golimumab vs placebo. ....	131
[REDACTED]	
Tabela 80. Reakcja w miejscu iniekcji – golimumab vs placebo.....	132
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 83. Rumień w miejscu iniekcji – golimumab vs placebo.....	133
[REDACTED]	

---

Tabela 85. Ból głowy – golimumab vs placebo.....	134
	
Tabela 88. Choroba nowotworowa – golimumab vs placebo.....	136
Tabela 89. Zapalenie nosogardzieli – golimumab vs placebo.....	136
	
Tabela 92. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab vs placebo.....	137
	
Tabela 94. Męczliwość – golimumab vs placebo.....	138
	
Tabela 96. Ból stawów – golimumab vs placebo.....	139
	
Tabela 98. Ból gardła – golimumab vs placebo.....	140
Tabela 99. Kaszel – golimumab vs placebo.....	140
Tabela 100. Biegunka – golimumab vs placebo.....	140
	
	
Tabela 104. Podwyższony poziom ALT – golimumab vs placebo.....	143
Tabela 105. Podwyższony poziom AST – golimumab vs placebo.....	143
Tabela 106. Immunoglobuliny przeciw golimumabowi – golimumab vs placebo.....	144
	
	
	
Tabela 111. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 15.04.2012.....	154
Tabela 112. Strategia przeszukiwania Cochrane Library. 15.04.2011.....	156
Tabela 113. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier). 15.04.2011.....	157
Tabela 114. Skuteczność golimumabu do 104. tygodnia.....	197

## Spis rycin



---

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- <sup>2</sup> Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- <sup>3</sup> Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23 (2):61-6.
- <sup>4</sup> Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17 (4):400-5.
- <sup>5</sup> Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38 (11):1547-54.
- <sup>6</sup> Narodowy Plan Zdrowotny dla Chorób Reumatycznych na lata 2004-2013, dostępny: <http://www.mz.gov.pl/>
- <sup>7</sup> Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum*. 1979 Apr;22 (4):365-70.
- <sup>8</sup> Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. (2004 EULAR conference abstract).
- <sup>9</sup> Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. (2002 EU-LAR conference abstract)
- <sup>10</sup> Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41 (1):58-67.
- <sup>11</sup> Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24 (3):496-9.
- <sup>12</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11 (28):1-158, iii-iv.
- <sup>13</sup> NFZ; Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r.
- <sup>14</sup> <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>
- <sup>15</sup> Currence S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983 Feb;26 (2):186-90.
- <sup>16</sup> Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20 (6 Suppl 28):S16-22.
- <sup>17</sup> [http://www.cks.library.nhs.uk/ankylosing\\_spondylitis/in\\_depth/background\\_information](http://www.cks.library.nhs.uk/ankylosing_spondylitis/in_depth/background_information)



- <sup>18</sup> van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii24-32.
- <sup>19</sup> Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:333-8.
- <sup>20</sup> Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- <sup>21</sup> Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2009. Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aneks nr 27 do Zarządzenia 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku.
- <sup>22</sup> Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A new dimension to outcome: application of the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26 (4):988-92.
- <sup>23</sup> Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64 (1):127-9.
- <sup>24</sup> Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65 (3):316-20.
- <sup>25</sup> Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800.
- <sup>26</sup> Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004524.
- <sup>27</sup> Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs*. 2005;65 (15):2111-27.
- <sup>28</sup> Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med*. 2005 Jun;118 (6):592-603.
- <sup>29</sup> Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197
- <sup>30</sup> J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, R D Inman, M Jongkees, M A Khan, U Kiltz, Tk Kvien, M Leirisalo-Repo, W P Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanisławska-Biernat, D Wendling, S Ozgocmen, C van Drogen, Bj van Royen, D van der Heijde. Recommendations: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904 doi:10.1136/ard.2011.151027.
- <sup>31</sup> [http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_rk\\_aotm\\_14\\_04\\_2009\\_Enbrel\\_Remicade\\_Humira.pdf](http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_14_04_2009_Enbrel_Remicade_Humira.pdf)
- <sup>32</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

- 
- 33 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 August 27 p. (Technology appraisal guidance; no. 233). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13560/56001/56001.pdf>
- 34 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 May. 47 p. (Technology appraisal guidance; no. 143). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11992/40761/40761.pdf>.
35. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab\\_Simponi\\_FINAL\\_August\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_FINAL_August_2011_for_website.pdf)
- 36 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/adalimumab\\_40\\_mg\\_Humira\\_300\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/adalimumab_40_mg_Humira_300_06.pdf)
- 37 [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/303\\_06\\_etanercept\\_50\\_mg\\_subcutaneous\\_injection\\_Enbrel\\_/etanercept\\_50\\_mg\\_subcutaneous\\_injection\\_Enbrel\\_1](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/303_06_etanercept_50_mg_subcutaneous_injection_Enbrel_/etanercept_50_mg_subcutaneous_injection_Enbrel_1)
- 38[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Etanercept\\_25mg\\_vial\\_of\\_powder\\_for\\_subcutaneous\\_injection\\_Enbrel\\_174\\_/Etanercept\\_25mg\\_vial\\_of\\_powder\\_for\\_subcutaneous\\_injection\\_Enbrel\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Etanercept_25mg_vial_of_powder_for_subcutaneous_injection_Enbrel_174_/Etanercept_25mg_vial_of_powder_for_subcutaneous_injection_Enbrel_)
- 39 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Infliximab\\_Remicade\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Infliximab_Remicade_.pdf)
- 40 The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au> [19.10.2011]
- 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 Mpofu S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:271-3.
- 44 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. (Second) Update of the ASAS recommendations on the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis and Rheumatism* 2009 ; 60(Suppl 10) : 1790 .
- 45 Horsham, PA Simponi®: Centocor Ortho Biotech Inc; April 2009. <http://www.formularymonographs.com/FMSRTF/fandc-fms2389.rtf>
- 46 Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.
- 47 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. doi: 10.1002/acr.20419.
- 48 Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. i wsp.: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 777-783