



IGNORANTIA NOCET

# Humira<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 14 marca 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

10 marca 2016 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR. Pierwotnie analiza została zakończona 28 września 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis rekomendacji i wytycznych;</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Dyskusja.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis rekomendacji i wytycznych;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

### Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Problem zdrowotny – osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych .....</b>	<b>25</b>
3.1. Populacja docelowa .....	25
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	25
3.3. Epidemiologia .....	27
3.4. Etiologia oraz patomechanizm .....	28
3.5. Objawy.....	28
3.6. Rozpoznanie .....	29
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	30
3.8. Leczenie .....	31
3.8.1. Wytyczne kliniczne.....	31
3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania.....	38
<b>4. Interwencja – adalimumab .....</b>	<b>44</b>
<b>5. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....</b>	<b>45</b>
<b>6. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>52</b>
6.1. Źródła danych .....	52

---

---

6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	52
6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	53
6.3.1. Strategia wyszukiwania.....	53
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	54
6.3.3. Badania włączone.....	55
6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	57
6.4.1. Strategia wyszukiwania.....	57
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	58
6.4.3. Badania włączone.....	60
6.5. III etap przeglądu – badania randomizowane (porównanie pośrednie).....	64
6.5.1. Strategia wyszukiwania.....	64
6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	65
6.5.3. Badania włączone.....	66
6.6. Ocena jakości badań.....	69
6.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	69
6.8. Włączone przeglądy systematyczne.....	71
6.8.1. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	71
6.8.2. Wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych.....	72
6.9. Włączone badania pierwotne.....	73
6.9.1. Charakterystyka włączonych badań oraz ocena homogeniczności.....	73
6.9.2. Punkty końcowe.....	79

---

---

6.9.3. Ocena w skali GRADE .....	100
6.10. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegolem oraz etanerceptem .....	101
6.10.1. Odpowiedź według kryteriów ASAS .....	101
6.10.2. Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 .....	113
6.10.3. Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS .....	115
6.10.4. Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS .....	117
6.10.5. Aktywność choroby w ocenie chorego .....	119
6.10.6. Aktywność choroby w skali BASDAI .....	121
6.10.7. Poranna sztywność stawów w skali BASDAI .....	123
6.10.8. Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI .....	125
6.10.9. Sprawność fizyczna w skali BASFI .....	127
6.10.10. Nasilenie bólu .....	129
6.10.11. Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI .....	133
6.10.12. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI .....	135
6.10.13. Stężenie hs-CRP .....	137
6.11. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC .....	139
6.11.1. Jakość życia związana ze stanem zdrowia .....	139
6.11.2. Odpowiedź według kryteriów ASAS .....	148
6.11.3. Aktywność choroby według kryteriów ASDAS .....	153
6.11.4. Aktywność choroby w ocenie badacza lub chorego .....	155
6.11.5. Wynik w skali BASDAI .....	157

---

---

6.11.6. Ocena stanu stawów .....	160
6.11.7. Zajęcie klatki piersiowej.....	162
6.11.8. Zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES .....	162
6.11.9. Zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągnięta podeszwowego .....	163
6.11.10. Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI .....	164
6.11.11. Sprawność fizyczna w skali BASFI.....	165
6.11.12. Liczba wizyt lekarskich .....	166
6.11.13. Nasilenie bólu .....	167
6.11.14. Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI .....	170
6.11.15. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI .....	170
6.11.16. Stężenie CRP .....	171
6.11.17. Stężenie hs-CRP.....	171
6.12. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z etanerceptem .....	173
6.12.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	174
6.12.2. Zdarzenia niepożądane.....	178
6.13. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC .....	183
6.13.1. Zgon.....	183
6.13.2. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem .....	183
6.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	186
6.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane/inne istotne zdarzenia .....	188
6.13.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu .....	191

---

---

6.13.6. Zdarzenia niepożądane .....	191
6.14. Długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu .....	195
6.14.1. Długookresowa analiza skuteczności adalimumabu .....	195
6.14.2. Długookresowa analiza bezpieczeństwa adalimumabu .....	197
6.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	198
6.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka adalimumabu .....	198
6.16.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL dla adalimumabu i certolizumabu pegol .....	200
6.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA .....	220
6.16.3. Zalecenia przedstawione w dokumentach wydanych przez PRAC .....	221
6.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ADRReports .....	223
<b>7. Ograniczenia .....</b>	<b>224</b>
<b>8. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>227</b>
<b>9. Dyskusja .....</b>	<b>233</b>
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>236</b>
10.1. Definicje siły zaleceń oraz poziomów dowodów przedstawionych w wytycznych klinicznych .....	236
10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	238
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	239
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	241
10.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	242
10.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	246

---

---

10.6.1. Badania oceniające adalimumab w porównaniu z placebo .....	246
10.6.2. Badanie oceniające certolizumab pegol w porównaniu z placebo .....	254
10.6.3. Badanie oceniające etanercept w porównaniu z placebo .....	257
10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	261
10.8. Skale oceny jakości badań .....	262
10.9. Wykresy forest-plot .....	264
10.9.1. ASAS40 .....	264
10.9.2. ASAS20 .....	264
10.9.3. Remisja częściowa według kryteriów ASAS .....	265
10.9.4. BASDAI50 .....	266
10.9.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	267
10.9.6. Zdarzenia niepożądane .....	268
10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	269
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>271</b>
<b>12. Spis rysunków .....</b>	<b>279</b>
<b>13. Bibliografia .....</b>	<b>281</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas kaolinowo-kefalinowy
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Stowarzyszenie Reumatologiczne
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
DMARD	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ESSG	ang. <i>European Spondyloarthropathy Group</i> – Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAQ-S	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Modified for the Spondyloarthropathies</i> – kwestionariusz służący do oceny stanu zdrowia (zmodyfikowany dla chorych na spondyloartropatię)
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – human ludzki antygen leukocytarnego B27
HMMC	ang. <i>Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
INF	infliksymb
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR	ang. <i>interactive voice response</i> – interaktywna obsługa osoby dzwoniącej
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MOS-SS	ang. <i>Medical Outcomes Study Sleep Scale</i> – skala służąca do oceny zaburzeń snu
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASS	ang. <i>Patient Acceptable Symptom State</i> – kryteria służące do oceny akceptowalnego stanu zaawansowania objawów
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMAPC	ang. <i>Pan Mersey Area Prescribing Committee</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
PP	ang. <i>Per Protocol Population</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSR	ang. <i>Portuguese Society of Rheumatology</i> – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
pt	ang. <i>publiaction type</i> – rodzaj publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société française derhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologii
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

Skrót	Rozwinięcie
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WPAI-SHP	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Specific Health Problem Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego
ZKKR	Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

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

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Jako jedyną opcję leczenia w populacji docelowej, alternatywną dla ADA<sup>1</sup>, uznano inne leki anty-TNF<sup>2</sup> ze wskazaniem do stosowania u chorych na nr-axSpA<sup>3</sup>, do których w Polsce zalicza się **etanercept** i **certolizumab pegol**. Obecnie jednak żaden z tych leków nie jest

---

<sup>1</sup> adalimumab

<sup>2</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów

<sup>3</sup> ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis* – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych

finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, dlatego za zasadne przyjęto wykonanie porównania także z BSC<sup>4</sup>, które jest standardem postępowania.

Do analizy klinicznej włączono 4 badania randomizowane (8 publikacji), dla następujących porównań:

- ⊗ adalimumab vs placebo:
  - ⊗ badanie *ABILITY-1* (publikacje *van der Heijde 2016*, *Sieper 2013* i *EMA 2012*);
  - ⊗ *Haibel 2008*;
- ⊗ certolizumab pegol vs placebo:
  - ⊗ badanie *RAPID-axSpA* (publikacje *Landewe 2014* i *EMA 2013*);
- ⊗ etanercept vs placebo:
  - ⊗ badanie *Dougados 2014* (wraz z publikacją *EMA 2014*).

Na podstawie wyżej wskazanych badań wykonano porównanie pośrednie skuteczności ADA w porównaniu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem oraz porównanie pośrednie bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z etanerceptem (porównanie z certolizumabem pegol nie było możliwe). Referencją wspólną dla wskazanych porównań pośrednich było placebo. Ponadto przedstawiono wyniki dla porównania ADA vs BSC (w badaniach nazywane PLC<sup>5</sup> - wszyscy chorzy we włączonych badaniach otrzymywali oprócz interwencji badanej lub kontrolnej BSC).

Dodatkowo otrzymano od Zamawiającego okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), który również został uwzględniony w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. Ogółem do dodatkowej oceny bezpieczeństwa adalimumabu włączono 12 publikacji, tj. *PSUR*; *Charakterystykę Produktu Leczniczego Humira®*, *PRAC*<sup>6</sup> *2016*, *PRAC 2016a*, *PRAC 2015*, *PRAC 2015a*, *PRAC 2013*, *PRAC 2013a*, *PRAC 2013b*, *PRAC 2012*, *FDA 2014* oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*).

Natomiast dla certolizumabu pegol (dla którego przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa ze względu na brak możliwości porównania pośredniego bezpieczeństwa z adalimumabem) odnaleziono 4 publikacje:

<sup>4</sup> ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

<sup>5</sup> placebo

<sup>6</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®*;
- ⊗ *PRAC 2014*;
- ⊗ *FDA 2015*;
- ⊗ dane z ADRReports.

Homogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (w tym badań, dla których przeprowadzono metaanalizę) oraz oceniono jako średnią.

### **Adalimumab vs certolizumab pegol oraz vs etanercept – porównanie pośrednie**

#### **Ocena skuteczności**

W ramach porównania pośredniego skuteczności ADA i certolizumabu pegol oraz etanerceptu, oceniono, że leki te działają ze zbliżoną, wysoką skutecznością. Niemal dla wszystkich ocenianych punktów końcowych odnotowano brak znamienych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a certolizumabem pegol i etanerceptem. Do punktów tych należały: wyniki w skali ASAS, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI<sup>7</sup>, aktywność choroby w ocenie chorego, nasilenie bólu oraz zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych na podstawie badania MRI<sup>8</sup>, a także stężenie hs-CRP<sup>9</sup>. Wyłącznie dla jednego punktu końcowego (znaczną poprawę według kryteriów ASDAS) odnotowano istotną statystycznie przewagę na korzyść certolizumabu pegol. Należy jednak podkreślić, że jest to drugorzędowy punkt końcowy oraz jest to jedyny punkt końcowy, dla którego wykazano znamienne statystycznie różnicę. Ogólne wnioskowanie o braku różnic między adalimumabem a certolizumabem pegol nie ulega zatem zmianie.

Wartym uwagi jest fakt, że w skali BASMI odnotowano dwukrotną różnicę między ADA a etanerceptem i certolizumabem pegol, tj. chorzy leczeni ADA uzyskali znacznie korzystniejszy wynik w tej skali, mimo że różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Dodatkowo należy wskazać, że wynik w skali BASDAI oraz BASFI po 12 tygodniach leczenia ADA uległ istotnej klinicznie poprawie w porównaniu z wartością początkową. Ponadto zarówno w przypadku adalimumabu, jak i etanerceptu zmiana wyniku według wskaźnika

---

<sup>7</sup> ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society* – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii; ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* - skala służąca do pomiaru aktywności choroby; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – skala służąca do pomiaru aktywności choroby; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* – skala służąca do oceny ruchomości stawów

<sup>8</sup> ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

<sup>9</sup> ang. *high-sensitivity C-reactive protein* – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości

SPARCC<sup>10</sup> dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego, również była istotna klinicznie w porównaniu z wartością początkową. Ocena siły interwencji na podstawie parametru NNT<sup>11</sup> nie była jednak możliwa, gdyż nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do danych dychotomicznych. W związku z tym niemożliwe było również obliczenie wspomnianego parametru.

### Ocena bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa ADA było możliwe jedynie z etanerceptem. W ramach analizy oceniano ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie zakażenia) a także zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne kategorie MedDRA<sup>12</sup>. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a ADA w odniesieniu do żadnego z analizowanych zdarzeń (w tym także dla zdarzeń szczególnego zainteresowania, tj. zdarzeń z kategorii zakażeń oraz zarażeń pasożytniczych). Porównanie z certolizumabem pegol nie było możliwe, dlatego w ramach oceny dodatkowej wykonano zestawienie profili bezpieczeństwa tego leku z ADA.

### Adalimumab vs BSC – porównanie bezpośrednie

#### Ocena skuteczności

Po 12 tygodniach okresu obserwacji średnie wyniki kwestionariuszy SF-36<sup>13</sup> oraz EQ-5D<sup>14</sup> były porównywalne w obu grupach. Istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść ADA zaobserwowano natomiast w przypadku zmian tych wyników względem wartości początkowych. Na korzyść ADA odnotowano również istotną statystycznie i klinicznie różnicę w zmianie wyniku kwestionariusza HAQ-S<sup>15</sup> oraz istotną statystycznie poprawę wyniku w zakresie produktywności i aktywności chorego (w odniesieniu do nieobecności w pracy oraz upośledzenia aktywności. Istotną klinicznie różnicę w porównaniu z wartością początkową w grupie ADA zaobserwowano w przypadku nieobecności w pracy,

---

<sup>10</sup> ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

<sup>11</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>12</sup> ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

<sup>13</sup> ang. *Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

<sup>14</sup> ang. *EuroQoL-5 Dimension Questionnaire* – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia

<sup>15</sup> ang. *Health Assessment Questionnaire Modified for the Spondyloarthropathies* – kwestionariusz służący do oceny stanu zdrowia (zmodyfikowany dla chorych na spondyloartropatię)



produktywności i aktywności chorego podczas obecności w pracy oraz upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem. W grupie ADA 28,4% chorych oceniło stan zaawansowania objawów choroby jako akceptowalny, natomiast w grupie PLC taką samą ocenę wydało 16,5% chorych, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Dla wyniku w skali MOS-SS<sup>16</sup>, oceniającej zaburzenia snu, znamiennej statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano tylko w przypadku ilości snu.

Jakość życia oceniano dodatkowo w podgrupach w zależności od uzyskania odpowiedzi według kryteriów ASAS40, choroby nieaktywnej, klinicznej poprawy lub znacznej poprawy według kryteriów ASDAS. Odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych u chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40. W podgrupach chorych, u których odnotowano chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS również zaobserwowano istotną klinicznie poprawę. Poprawa stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S w porównaniu z wartościami początkowymi była istotna klinicznie w podgrupach chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40, chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. Nieobecność w pracy zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie ADA w porównaniu z grupą PLC niezależnie od tego, czy odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40 (zmiana w grupie ADA była również istotna klinicznie u chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40). Istotną statystycznie różnicę dla tego punktu końcowego zaobserwowano także w podgrupie z aktywną chorobą według kryteriów ASDAS oraz u chorych, u których nie wystąpiła istotna klinicznie lub znaczna poprawa według kryteriów ASDAS. Oznacza to, że u chorych leczonych ADA, nawet mimo nieosiągnięcia choroby nieaktywnej, istotnej klinicznie oraz znacznej poprawy według kryteriów ASDAS, obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nieobecności w pracy. Istotne klinicznie zmniejszenie nieobecności pracy u chorych leczonych ADA odnotowano dodatkowo w podgrupie, u której wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS lub istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS oraz niezależnie od tego, czy odnotowano u chorych znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. W przypadku obecności w pracy, upośledzenia możliwości wykonywania pracy

<sup>16</sup> ang. *Medical Outcomes Study Sleep Scale* – skala służąca do oceny zaburzeń snu

ogółem oraz upośledzenia aktywności w większości pozostałych analizowanych podgrup leczonych ADA odnotowano istotną klinicznie zmianę w porównaniu z wartością początkową.

Odpowiedź ASAS20, ASAS40, ASAS50 i ASAS70 występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. W przypadku odpowiedzi ASAS40 ocenianej w podgrupach znamiennej statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC zaobserwowano dla następujących subpopulacji: mężczyźni, rasa biała, wiek <40 r.ż., masa ciała  $\geq 70$  kg, czas trwania objawów <5 lat, nieprawidłowe stężenie CRP<sup>17</sup> oraz hs-CRP, obecność HLA-B27<sup>18</sup>, brak stosowania DMARD<sup>19</sup> na początku badania, wynik w skali SPARCC  $\geq 2$ , nieobecność zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie oraz w podgrupie chorych z wynikiem  $\geq 2$  w skali SPARCC (dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa) lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji. Istotną statystycznie różnicę odnotowano także bez względu na stosowanie NLPZ<sup>20</sup> na początku badania, obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI oraz IBD w wywiadzie. Znamiennej statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano również w przypadku odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6 oraz remisji częściowej według kryteriów ASAS.

Chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, natomiast chorobę o bardzo wysokiej aktywności znamiennej statystycznie częściej w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano również dla średniej zmiany wyniku według kryteriów ASDAS oraz dla odsetka chorych z istotną klinicznie oraz znaczną poprawą według tych samych kryteriów.

Po 12 tygodniach aktywność choroby w ocenie badacza była zbliżona w grupie ADA i w grupie PLC<sup>21</sup>, jednak zmianę aktywności choroby względem wartości początkowych uznano za istotnie statystycznie większą w grupie ADA. Z kolei w ocenie chorego oba te parametry uległy znamiennej statystycznie poprawie.

<sup>17</sup> ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne

<sup>18</sup> ang. *human leukocyte antigen* – human ludzki antygen leukocytarnego B27

<sup>19</sup> ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

<sup>20</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

<sup>21</sup> w badaniu podano, że różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy ADA, jednak na podstawie obliczeń analityków nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy, przy czym przedział ufności znajdował się na granicy istotności statystycznej

Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. Wynik dotyczący porannej sztywności stawów w skali BASDAI był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC oraz istotny klinicznie w porównaniu z wartością początkową. Aktywność choroby w skali BASDAI również była niższa w grupie ADA, przy czym nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami (jednak zmianę względem wartości początkowych określono jako istotnie statystycznie i klinicznie większą w grupie ADA).

Stan zapalny oraz poranna sztywność stawów skali BASDAI uległy istotnie statystycznie większej poprawie w grupie ADA niż w grupie PLC. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów (średniego wyniku oraz zmiany wyniku w porównaniu z wartością początkową), liczby tkliwych stawów ani liczby palców kielbaskowatych. Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej w porównaniu z wartością początkową była taka sama w obu grupach. Nie odnotowano także różnic między grupami w przypadku zapalenia przyczepów ścięgnistych (kryteria MASES<sup>22</sup>), zapalenia rozciągniętego podszewowego oraz w odniesieniu do wyników w skali BASMI (ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych).

W grupie ADA istotnie statystycznie większy odsetek chorych uzyskał poprawę sprawności fizycznej w skali BASFI w porównaniu z grupą PLC, nie odnotowano natomiast różnic w przypadku średniego wyniku oraz zmiany wyniku. Można jednak przyjąć, że zmiana w porównaniu z wartością początkową była istotna klinicznie.

Liczba wizyt lekarskich była zbliżona w grupie ADA i w grupie PLC. Istotny statystycznie wynik na korzyść ADA odnotowano z kolei w przypadku zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego, zmiany nasilenia całkowitego bólu pleców oraz zmiany nasilenia bólu nocnego. Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa oraz dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI była istotnie statystycznie większa w grupie ADA niż w grupie PLC. Należy dodatkowo zauważyć, że w grupie ADA zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych była także istotna klinicznie.

Średnie stężenie CRP (oraz zmiana stężenia CRP i hs-CRP) było istotnie statystycznie niższe w grupie ADA niż w grupie PLC.

---

<sup>22</sup> ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgnistych

## Ocena bezpieczeństwa

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie ADA, jak i w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem występowały u podobnego odsetka chorych leczonych adalimumabem i otrzymujących PLC, oprócz zapalenia nosogardzieli, które odnotowano u 7,4% chorych w grupie ADA oraz u 1% w grupie PLC (w tym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane / inne istotne zdarzenia<sup>23</sup> oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych / innych istotnych zdarzeń najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), tj. u 8,4% chorych w grupie ADA i u 3,1% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Jedynymi zdarzeniami z tej grupy, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, były zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%).

## Długookresowa analiza skuteczności

Długookresową analizę skuteczności przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. dla 52 tygodni. Odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 utrzymała się u prawie połowy chorych leczonych adalimumabem (45,5%), natomiast odpowiedź według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 uzyskała taka sama liczba chorych (54,5%). Częściową remisję według kryteriów ASAS osiągnęło 18,2% chorych. Wynik w skali BASDAI uległ poprawie w porównaniu z wartością początkową, a zmiana ta była istotna klinicznie. Również stężenie CRP<sup>24</sup> zmniejszyło się po 52 tygodniach leczenia i znajdowało się w prawidłowym zakresie referencyjnym.

## Długookresowa analiza bezpieczeństwa

W czasie 52 tygodni nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych<sup>25</sup>, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 10,9% chorych (5 zdarzeń). Zdarzenia

<sup>23</sup> ang. *other significant events*

<sup>24</sup> ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne

<sup>25</sup> według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane

---

niepożądane występowały niemal u wszystkich chorych (97,8%). Nie podano szczegółowych danych, która z kategorii zdarzeń występowała najczęściej.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W analizowanych dokumentach wskazano na występowanie potencjalnie związanego ze stosowaniem adalimumabu ryzyka rozwoju zakażeń, reaktywacji gruźlicy i zapalenia wątroby typu B, zaburzeń neurologicznych, reakcji alergicznych, nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych, reakcji hematologicznych, zastoinowej niewydolności serca oraz zjawisk autoimmunizacyjnych.

Do głównych zagrożeń związanych ze stosowaniem certolizumabu pegol zaliczono zakażenia, możliwość reaktywacji gruźlicy i zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zastoinowa niewydolność serca, reakcje hematologiczne, zaburzenia neurologiczne, reakcje nadwrażliwości, immunosupresja oraz zjawiska autoimmunizacyjne.

Na podstawie danych z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, stwierdzono, że zarówno wśród chorych otrzymujących adalimumab, jak i u chorych stosujących certolizumab pegol najczęściej raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W związku z powyższym profil bezpieczeństwa adalimumabu i certolizumabu pegol można uznać za zbliżony. Natomiast profil korzyści do ryzyka adalimumabu określono jako pozytywny.

### **Wnioski**

Analiza skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem wykazała, że korzyści uzyskane ze stosowania tych leków u chorych na nr-axSpA są porównywalne. Brak znamiennych statystycznie różnic odnotowano także w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa adalimumabu i etanerceptu. Natomiast o zbliżonych profilach bezpieczeństwa adalimumabu i certolizumabu pegol, można wnioskować na podstawie dodatkowej oceny bezpieczeństwa. Na podstawie porównania bezpośredniego adalimumabu z BSC można wnioskować o wysokiej skuteczności leku oraz o wysokiej sile interwencji (na podstawie niskich wartości parametrów NNT) oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa.

---

---

Zgodnie z uzyskanymi wynikami stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie adalimumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministerstwa Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

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

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przeglądn systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;



- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*)<sup>26</sup>.

### 3. Problem zdrowotny – osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych

#### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla adalimumabu (ADA), określoną na podstawie wniosku refundacyjnego, stanowią chorzy na osiową spondyloartropatię bez zmian radiologicznych (nr-axSpA)<sup>27</sup> z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i charakterystycznymi zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) oraz obecnym ludzkim antygenem leukocytarnym B27 (HLA-B27)<sup>28</sup>.

#### 3.2. Definicja i klasyfikacja

**Spondyloartropatie** (SpA, ang. *spondylarthropathy*) to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami zapalnymi i niezapalnymi kręgosłupa oraz stawów obwodowych, a także podobieństwem uwarunkowań

<sup>26</sup> Informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<sup>27</sup> ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis* – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych

<sup>28</sup> ang. *human leukocyte antigen B27*

genetycznych – dominująca rola HLA-B27 zgodności tkankowej w etiopatogenezie tej grupy chorób [29, 56].

Do SpA zalicza się najczęściej:

- ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- ⊗ zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD, ang. *inflammatory bowel disease*);
- ⊗ zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
- ⊗ reaktywne zapalenie stawów;
- ⊗ spondyloartropatię niezróżnicowaną [5, 56].

Zgodnie z niektórymi definicjami do SpA można zaliczyć także spondyloartropatię młodzieńczą i łuszczykowe zapalenie stawów [5, 56].

W klasyfikacji chorych na SpA wykorzystuje się różne zestawy kryteriów. Najstarsze z nich, tzw. kryteria Amora i kryteria ESSG (Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii, ang. *European Spondyloarthritis Group*), które zostały opracowane w latach 90. XX wieku i odnoszą się do całej grupy SpA [5].

W 2010 r. ASAS<sup>29</sup> wprowadziła nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które dzielą chorych na podgrupy w zależności od obrazu klinicznego. Przedstawiono SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. **SpA osiowa**, ang. *axial spondylarthritis*), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia oraz SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodowa), z zapaleniem stawów lub przyczepów ścięgniętych bądź palcami kielbaskowatymi [5, 56].

**Spondyloartropatia osiowa** obejmuje:

- ⊗ **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych;**
- ⊗ zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [5].

---

<sup>29</sup> ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society* – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii

Należy zauważyć, iż spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych jest wcześniejszym stadium zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bez dowodów choroby uwidocznionych na zdjęciu rentgenowskim, jednakże zmiany te mogą być widoczne na MRI [23].

### 3.3. Epidemiologia

W Polsce brak jest dokładnych danych odnoszących się do zapadalności i chorobowości osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

Zapadalność na osiową spondyloartropatię wynosi od 0,5/100 000 w Japonii do 10,6/100 000 w Norwegii (współczynniki w innych krajach europejskich wynoszą: Grecja: 1,5/100 000, Czechy: 6,4/100 000, Finlandia: 6,9/100 000) [4].

Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych chorobowość ZZSK wynosi od 0,52 do 0,55%, natomiast chorobowość w przypadku osiowej spondyloartropatii wynosi 1,0-1,4% [24], co oznacza, że chorobowość na osiową spondyloartropatię jest od 1,9 do 2,5 razy większa niż ZZSK. Zmiany radiograficzne u chorych na osiową spondyloartropatię nie występują u średnio 50% tych chorych [6].

Według jednego ze źródeł w Polsce (dane na 2013 rok) jest 30 500 chorych na ZZSK<sup>30</sup> [28]. W związku z tym, zgodnie z obliczeniami powyżej, chorzy na spondyloartropatię stanowią ok. 58-76 tys.<sup>31</sup> chorych, z czego chorzy bez zmian radiograficznych mogą stanowić od ok. 29-38 tys.<sup>32</sup> chorych.

Populacja docelowa będzie jednak znacznie bardziej ograniczona, gdyż do leczenia adalimumabem kwalifikować się będą jedynie chorzy, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują. Szacuje się, że w ZZSK jedynie ok. 4% chorych kwalifikuje się do leczenia biologicznego [28]. Można zatem przypuszczać, że podobny odsetek chorych na nr-axSpA będzie mógł zostać poddany leczeniu biologicznemu (tj. od 1 159 do 1 525<sup>33</sup> chorych).

---

<sup>30</sup> dane dla chorych od 16. r.ż.

<sup>31</sup> 30 500\*1,9 oraz 30 500\*2,5

<sup>32</sup> 57 950\*50% oraz 76 250\*50%

<sup>33</sup> 28 975\*4% oraz 38 125\*4%

Szczegółowe szacunki dotyczące populacji docelowej znajdują się w analizie wpływu na system ochrony zdrowia stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

### 3.4. Etiologia oraz patomechanizm

Uważa się, że spondyloartropatie związane są z takimi genami jak HLA-B27, TNF<sup>34</sup> oraz IL23R, jednak patogeneza SpA nie została do końca poznana. Złożony charakter zaburzenia wskazuje na etiologię wieloczynnikową. Podejrzewa się, że patogeneza SpA związana jest z nieprawidłowym funkcjonowaniem wielu genów oraz ich produktów [35]. Dodatkowo wskazuje się także, że przyczyną SpA mogą być zakażenia [36].

Czynniki zakaźne mogłyby uczestniczyć w powstawaniu zapalenia w przebiegu spondyloartropatii za pośrednictwem antygeny HLA-B27. Drobnoustroje mogą łatwiej przenikać do tkanek ze względu na zwiększoną przepuszczalność błon śluzowych, którą stwierdza się u chorych na spondyloartropatie oraz mikrourazy powodujące zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy są uważane za jeden z czynników wpływających na proces tworzenia zmian zapalnych w przyczepach ścięgniastych [36].

Zapalenie początkowo powstaje w miejscach, w których więzadła łączą się z kośćmi. W czasie ustępowania zapalenia, zachodzi proces tworzenia kości w więzadłach, powodując zgrubienie i twardnienie kości, a nawet sztywność kręgosłupa [35].

### 3.5. Objawy

Spondyloartropatia osiowa charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem stawów kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych, a dominującym objawem jest przewlekły ból pleców o charakterze zapalnym (ang. *chronic inflammatory back pain*) [23].

Choroba ta może charakteryzować się również zapaleniem stawów międzywyrostkowych oraz przyczepów ścięgniastych kręgosłupa. Spondyloartropatia osiowa może również wiązać się z wystąpieniem zapalenia ogólnoustrojowego, z zajęciem oczu, skóry i jelit. Wskazane zmiany powodują zmęczenie, ból pleców, sztywność oraz mogą prowadzić do ankylozy – zeszywnienia stawów do stopnia, w którym mogą trwale zrosnąć się ze sobą [23].

---

<sup>34</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów

W przebiegu osiowej SpA może również dochodzić do stopniowego, nieodwracalnego uszkodzenia kości (takich jak erozja i skleroza kości). We wczesnych stadiach choroby uszkodzenia te związane są z osteoporozą kręgosłupa i mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jego złamania w późniejszym życiu chorego [23].

U wielu chorych osiowa SpA przyjmuje progresywną postać. Osiowa SpA bez zmian radiograficznych ulega progresji do ZZSK z częstością około 12% chorych w czasie 2 lat, przy czym nie u wszystkich chorych bez zmian radiograficznych ZZSK się rozwinie [23].

### 3.6. Rozpoznanie

Istnieją dwa główne rodzaje kryteriów diagnostycznych SpA: kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 r. oraz proponowane przez ESSG – z 1991 r. i oba odnoszą się do całej grupy SpA. Kryteria ESSG obejmują kryteria wstępne oraz mniejsze – SpA rozpoznaje się, gdy spełnione jest przynajmniej jedno kryterium wstępne (zapalny ból krzyża, zapalenie stawów obwodowych) i jedno kryterium mniejsze (np. SpA w wywiadzie, entezopatia, łuszczyca obecna lub przebyta, choroba Leśniowskiego-Crohna). Kryteria Amora natomiast to zestaw objawów, z których żaden nie jest bezwzględnie konieczny, aby u chorego rozpoznać SpA. Obecność danego objawu jest punktowana – 1 lub 2 punkty, do postawienia rozpoznania wymaganych jest 6 punktów [5,29].

W 2010 roku ASAS wprowadziła nowe kryteria diagnostyczne m. in. dla **osiowej spondyloartropatii**, które pozwalają na wczesne rozpoznanie chorego, zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w obrazie radiograficznym stawów krzyżowo-biodrowych (na ogół upływa 6-8 lat zanim zapalenie będzie widoczne na zdjęciu rentgenowskim) [5, 56].

**Tabela 1.**

**Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące od początku w wieku poniżej 45 lat**

Chorzy z bólem krzyża trwającym $\geq 3$ miesiące i w wieku $<45$ lat w chwili wystąpienia dolegliwości		
<p><b>Zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w badaniu obrazowym* i co najmniej 1 cecha SpA:</b>                      zapalny ból krzyża, zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgnistych (w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na NLPZ, SpA w wywiadzie, HLA-B27, zwiększone stężenie CRP*                      - aktywne (ostre) zapalenie w badaniu MRI<sup>35</sup> silnie wskazujące na zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego związane ze SpA                      - potwierdzone radiologicznie zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich</p>	lub	<p><b>HLA-B27 i co najmniej 2 cechy SpA:</b>                      zapalny ból krzyża, zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgnistych (w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na NLPZ, SpA w wywiadzie, zwiększone stężenie CRP</p>

Do badań, jakie należy wykonać, aby rozpoznać SpA, należą:

U chorych z bólem pleców trwającym dłużej niż 3 miesiące:

- ⊗ badanie podmiotowe i przedmiotowe uwzględniające objawy SpA, w tym występowanie zapalnego bólu pleców;
- ⊗ oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (przy czym wynik nieprawidłowy występuje tylko u 30–40% chorych);
- ⊗ badanie radiograficzne stawów krzyżowo-biodrowych (u chorych z podejrzeniem SpA);
- ⊗ oznaczenie HLA-B27 (w przypadku prawidłowego/niepewnego wyniku badania radiograficznego);
- ⊗ badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych (w przypadku dalszych wątpliwości diagnostycznych) [56].

### 3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

U chorych na SpA, w tym na postać osiową, występują ograniczenia stanu funkcjonalnego oraz obniżenie jakości życia. Wykazano, że obciążenie chorobą (ang. *burden of disease*) oraz wpływ na jakość życia u chorych na nr-axSpA jest podobne do chorych na ZZSK. Osiowa SpA dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet w wieku produkcyjnym.

<sup>35</sup> ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Objawy mogą mieć wpływ na zdolność do pracy i powodować niepokój związany z możliwością jej utrzymania [23]. Osiowa spondyloartropatia jest schorzeniem wpływającym głównie na jakość życia chorych i upośledzanie sprawności fizycznej [6]. Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe [2]. Nie odnaleziono innych danych dotyczących wpływu nr-axSpA na długość życia chorych. Spondyloartropatia, jako choroba przewlekła, obciąża znacząco również otoczenie chorego (rodzina, znajomi), system ochrony zdrowia oraz ogół społeczeństwa [6].

## 3.8. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono w rozdziale 3.8.1, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne. Natomiast w rozdziale 3.8.2 przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu.

### 3.8.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub też osiowej spondyloartropatii ogółem.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje. Aby zaprezentować jedynie aktualne wytyczne, ograniczono się do wyszukiwania dokumentów wydanych nie wcześniej niż w 2010 roku (dodatkowo kryteria kwalifikacji nr-axSpA zostały opracowane dopiero w 2010 roku). W przypadku polskich wytycznych odnaleziono jedynie wytyczne dotyczące spondyloartropatii oraz ZZSK (tj. w szerszej populacji niż populacja docelowa), jednak wytyczne te były stosunkowo zbieżne z zaleceniami zagranicznymi dotyczącymi osiowej spondyloartropatii.

## Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja <sup>36</sup>	Rok wydania	Cel
<b>Zagraniczne</b>		
CRA/SPARCC	2014 [54, 53]	Leczenie spondyloartropatii
Wytyczne australijskiej grupy ekspertów reumatologii oraz radiologii ( <i>Robinson 2014</i> )	2014 [52]	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych
SFR	2014 [46]	Leczenie spondyloartropatii
PSR	2011 [51]	Zastosowanie terapii biologicznych w leczeniu osiowej spondyloartropatii
ASAS	2010 [44]	Zastosowanie terapii anti-TNF <sup>37</sup> w leczeniu osiowej spondyloartropatii
SSR	2010 [55]	Leczenie spondyloartropatii
<b>Polskie</b>		
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (Zalecenia 2012)	2012 [56]	Leczenie spondyloartropatii
ZKKR	2008 [59]	Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych na ZZSK

Standardem leczenia osiowej SpA jest stosowanie w pierwszej linii **niesteroidowych leków przeciwzapalnych**. W przypadku niektórych chorych, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, aby zmniejszyć nasilenie bólu do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol lub tramadol.

Następnie wskazuje się na zastosowanie kortykosteroidów (w tym glikokortykosteroidów). W SpA jest ono ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie NLPZ – szczególnie w przypadku objawów obwodowych. Głównie wskazuje się na zastosowanie miejscowe kortykosteroidów. Natomiast zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie wskazują, iż w przypadku objawów osiowych SpA nie należy stosować kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Ich zastosowanie rekomendowane jest jedynie w przypadku poważnego stanu zapalnego. Ponadto w polskich wytycznych wskazano na brak dowodów na skuteczność kortykosteroidów podawanych doustnie lub pozajelitowo w zakresie hamowania postępu zmian w kręgosłupie. Podkreślono również, że ich przewlekłe stosowanie może wpłynąć na przyspieszenie rozwoju zmian osteoporotycznych w kręgosłupie.

<sup>36</sup> ang. *Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadyjskie Stowarzyszenie Reumatologiczne/ Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii; fr. *Société française derhumatologie* – Francuskie Towarzystwo Reumatologii; ang. *Portuguese Society of Rheumatology* – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne; ang. *Spanish Society of Rheumatology* – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne; ZKKR – Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii;

<sup>37</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów



---

W odnalezionych wytycznych wspomniano również o terapii z wykorzystaniem niebiologicznych **leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*)**. Zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie wskazują na brak podstaw do stosowania leków z tej grupy u chorych wyłącznie z objawami osiowej SpA oraz osiowej SpA bez zmian radiograficznych. Dodatkowo w przypadku osiowej SpA (również bez zmian radiograficznych) zastosowanie niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby nie jest wymagane przed decyzją o rozpoczęciu terapii **anty-TNF**.

Zastosowanie leków **anty-TNF** zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego (rozumianego jako niepowodzenie lub brak tolerancji leczenia z wykorzystaniem NLPZ). Brak także dowodów naukowych, by w leczeniu osiowej SpA stosować inne leki biologiczne niż anty-TNF. **Terapia ta wskazywana jest również jako zasadna opcja terapeutyczna w leczeniu chorych na nr-axSpA.**

Szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Natomiast definicje siły zaleceń oraz poziomów dowodów zaprezentowano w Załączniku 10.1 (Tabela 103).

---

**Tabela 2.**  
**Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
CRA/SPARCC 2014	<b>NLPZ</b>	NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na objawową osiową SpA <sup>38</sup> .	A/I
<i>Robinson 2014</i>		NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na osiową SpA bez zmian radiograficznych	1/B
SFR 2014		NLPZ stanowią I linię leczenia objawowego SpA	1/A
SSR 2010		NLPZ rekomendowane są jako I linia leczenia bólu, sztywności oraz aby poprawić sprawność chorych	A/1b
		Zanim leczenie z wykorzystaniem NLPZ zostanie uznane za nieskuteczne, należy je stosować przez co najmniej 2-4 tygodnie w maksymalnej rekomendowanej dawce	C/4
CRA/SPARCC 2014	<b>Anty-TNF</b>	Rekomendowana opcja dla chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo uprzedniej terapii	D/IV
<i>Robinson 2014</i>		Rekomendowana opcja dla chorych z przewagą objawów osiowych, u których nie nastąpiła poprawa po terapii NLPZ, a aktywna choroba rozumiana jest jako: wynik wskaźnika BASDAI (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> <sup>39</sup> ) > 4, podwyższone stężenie CRP lub OB (odczyn Biernackiego), zmiany zapalne w stawie krzyżowo-biodrowym lub w kręgosłupie na podstawie badania MRI	A/I (skuteczność kliniczna anty-TNF) IV (definicja aktywności choroby)
		Do możliwych do zastosowania leków z tej grupy należą: infliksymab (INF), etanercept (ETA), adalimumab, golimumab i certolizumab (CERT)	B/I
<i>Robinson 2014</i>		Użyteczna opcja terapeutyczna w leczeniu chorych na nr-axSpA	1/B

<sup>38</sup> W wytycznych wskazano, iż osiowa SpA dotyczy również osiowej SpA bez zmian radiograficznych

<sup>39</sup> skala służąca do pomiaru aktywności choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
SFR 2014		Zastosowanie leków anti-TNF zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną SpA pomimo leczenia konwencjonalnego, definiowaną jako wyniki wskaźnika BASDAI $\geq 4$ lub ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> <sup>40</sup> ) $\geq 2,1$ Nie ma możliwości wskazania różnic w skuteczności między lekami anti-TNF w leczeniu axSpA. Brak również dowodów wskazujących na zasadność stosowania leków biologicznych innych niż anti-TNF	D/4
PSR 2011		Zastosowanie <b>terapii biologicznych</b> zaleca się u chorych na aktywną osiową SpA po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia tj. po zastosowaniu przynajmniej 2 NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 2 tygodnie każdy. Aktywną axSpA <sup>41</sup> rozumie się jako wynik wskaźnika BASDAI $\geq 4$ lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwóch osobnych pomiarach w czasie 1 miesiąca	b/d
ASAS 2010		Chorzy na osiową spondyloartropatię (aktywna choroba przez $\geq 4$ tygodnie), u których zastosowano przynajmniej 2 NLPZ w czasie 4 tygodni łącznie w maksymalnie rekomendowanej dawce	b/d
SSR 2010		U chorych na osiową SpA, u których NLPZ stosowano przez 3 miesiące, u których wynik wskaźnika BASDAI wynosi $\geq 4$ oraz którzy spełniają co najmniej 1 z następujących kryteriów: ocena chorego (ang. <i>patient global assessment</i> ) $\geq 4$ , bóle nocne $\geq 4$ , podwyższony poziom białek ostrej fazy Chorzy na SpA z objawami osiowymi, którzy nie odpowiedzieli na leczenie jednym z leków anti-TNF mogą zmienić go na inny lek anti-TNF	D/5
CRA/SPARCC 2014	Kortykosteroidy	Można rozważyć zastosowanie <b>kortykosteroidów podawanych w miejscowym wstrzyknięciu</b> (miejsca zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniętych)	A/I (staw krzyżowobiodrowy) D/IV (wszystkie inne miejsca)
		W szczególnych przypadkach można rozważyć zastosowanie <b>kortykosteroidów ogólnoustrojowych</b> . Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu	D/IV (SpA inne niż ZZSK)
Robinson 2014		Zastosowanie <b>glikokortykosteroidów</b> jest ograniczone u chorych na nr-axSpA opornych na NLPZ	2/D

<sup>40</sup> skala służąca do pomiaru aktywności choroby

<sup>41</sup> ang. *axial spondyloarthritis* – spondyloartropatia osiowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
SFR 2014		Możliwe zastosowanie <b>glikokortykosteroidów w miejscowym wstrzyknięciu</b> (głównie w miejscach zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych) W przypadku objawów osiowych SpA nie należy stosować <b>glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych</b>	D/4
SSR 2010		<b>Glikokortykosteroidy w miejscowym wstrzyknięciu</b> są rekomendowane u chorych na SpA opornych na NLPZ lub z nawrotem choroby po NLPZ Zastosowanie <b>glikokortykosteroidów</b> w SpA jest ograniczone, są one stosowane jako uzupełnienie NLPZ, szczególnie w przypadku objawów obwodowych	A/1c
		<b>Ogólnoustrojowe zastosowanie glikokortykosteroidów</b> jest rekomendowane jedynie w sytuacji poważnego stanu zapalnego	B/2b
CRA/SPARCC 2014	DMARD	Brak jest dowodów wskazujących na zasadność stosowania DMARD (w tym metotreksatu i sulfasalazyny) u chorych na osiową SpA	A/I
		Brak dowodów wskazujących na potrzebę zastosowania jednoczesnego lub uprzedniego leczenia z wykorzystaniem DMARD przed terapią anti-TNF u chorych na osiową SpA	A/I
Robinson 2014		Brak podstaw do stosowania DMARD u chorych na osiową SpA bez zmian radiograficznych	2/C
SFR 2014		Brak podstaw do stosowania DMARD ( <b>metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna</b> ) u chorych wyłącznie z objawami izolowanej osiowej SpA lub zapalenia przyczepów ścięgniastych	C
PSR 2011		Nie ma wymogu zastosowania uprzedniego leczenia z wykorzystaniem DMARD przed terapią anti-TNF	b/d
ASAS 2010		Nie ma wymogu zastosowania uprzedniego leczenia z wykorzystaniem DMARD przed terapią anti-TNF	b/d
SSR 2010		U chorych na SpA opornych na NLPZ należy rozważyć zastosowanie DMARD	A/1a
		Sulfasalazyna nie jest rekomendowana w zakresie rutynowego leczenia osiowych objawów SpA	A/1a
CRA/SPARCC 2014	Rytuksymab	Podanie rytuksymabu można rozważyć w leczeniu osiowej SpA w przypadku przeciwwskazania do leczenia terapią anti-TNF.	B/II
	Antybiotyki	Brak dowodów na zasadność zastosowania antybiotyków u chorych na osiową SpA	D/IV
<b>Wytyczne polskie</b>			
Zalecenia 2012	NLPZ	Łącznie z koksymbami zalecane jako I linia leczenia chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność. U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
ZKKR 2008		I linia leczenia chorych na ZZSK	
Zalecenia 2012	Anty-TNF	Stosowane u chorych z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS. Brak ma dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych leków anty-TNF na objawy osiowe. Brak dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż anty-TNF	b/d
ZKKR 2008		Do leczenia kwalifikują się chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, u których wykazano nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa (co najmniej 2 NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez przynajmniej 3 mies.). Należy również wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa (spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: wartość wskaźnika BASDAI $\geq 4$ , ból kręgosłupa na wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>visual analogue scale</i> ) 10 cm większy niż 4, stężenie CRP we krwi $>10$ mg/l)	
Zalecenia 2012	Glikokortykosteroidy	Nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK	b/d
ZKKR 2008		Nie ma dowodów na skuteczność glikokortykosteroidów w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie Należy je stosować miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł	
Zalecenia 2012	DMARD	Nie ma dowodów na skuteczność DMARD (w tym sulfasalazyny i metotreksatu) w postaci osiowej ZZSK. Brak uzasadnienia, by stosować obowiązkowo DMARD przed zastosowaniem anty-TNF lub łącznie z tymi lekami u chorych z postacią osiową ZZSK	b/d
ZKKR 2008		Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu W przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania anty-TNF	

### 3.8.2. Rekomendacje dotyczące finansowania

W czasie wyszukiwania zagranicznych i polskich rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK odnaleziono 13 dokumentów. Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą leków z grupy anty-TNF. Wskazano je w tabeli poniżej.

#### Rekomendacje zagraniczne i polskie

Organizacja <sup>42</sup>	Rok wydania	Oceniany lek
<b>Zagraniczne</b>		
PMAPC	2014 [50]	Adalimumab
AWMSG	2013 [43]	
SMC	2013 [57]	
CADTH	2015 [45]	Certolizumab pegol
AWMSG	2014 [42]	
HMMC	2014 [47]	
LMMG	2014 [48]	
PMAPC	2014 [50]	
SMC	2014 [58]	
PMAPC	2014 [49]	Etanercept
<b>Polskie</b>		
AOTMiT	2015 [38, 40]	Certolizumab pegol
AOTMiT	2015 [39, 41]	Etanercept

**Adalimumab** otrzymał 3 pozytywne rekomendacje wydane przez PMAPC w 2014 roku oraz AWMSG i SMC w 2013 roku u chorych na nr-axSpA, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NPLZ lub którzy nie tolerują NLPZ.

**Certolizumab pegol** otrzymał 6 rekomendacji zagranicznych oraz 1 polską – dla analizowanego wskazania wszystkie były pozytywne (w tym dwie warunkowe). W 2015 roku

ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych, ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych, ang. *Hertfordshire Medicines Management Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia, ang. *Lancashire Medicines Management Group* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia, ang. *Pan Mersey Area Prescribing Committee* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia

---

Prezes AOTMiT zarekomendował ewentualne objęcie refundacją CERT u chorych na nr-axSpA, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii CERT do kosztu najtańszego leku z grupy anty-TNF. CADTH w 2015 roku również wydała pozytywną rekomendację warunkową (warunek taki sam jak w przypadku AOTMiT) w populacji chorych na ZZSK (w badaniu, na podstawie którego wydano rekomendację, udział brali chorzy na nr-axSpA).

HMMC oraz LMMG w 2014 roku zarekomendowały stosowanie CERT w szerszej populacji (ZZSK), jednakże w badaniu, na podstawie którego wydano rekomendację, brali udział chorzy na axSpA. Tymczasem w 2014 roku PMAPC zarekomendowała zastosowanie CERT jedynie u chorych, u których nie można zastosować adalimumabu z powodu braku tolerancji.

**Etanercept** w 2014 roku otrzymał od PMAPC negatywną rekomendację w populacji docelowej. W dokumencie podano jedynie, iż rekomendacja zostanie zweryfikowana po wydaniu przez NICE<sup>43</sup> (lipiec 2015) właściwej oceny. Lek ten otrzymał również negatywną rekomendację AOTMiT, w której wskazano, iż ETA nie jest terapią kosztowo efektywną oraz wykazuje niższą skuteczność względem certolizumabu pegol.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w poniższej tabeli.

---

<sup>43</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

---

**Tabela 3.**  
**Rekomendacje finansowe dotyczące leków stosowanych w leczeniu osiowej spondyloartropatii**

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>			
<b>Adalimumab</b>			
PMAPC 2014	Pozytywna	Chorzy na nr-axSpA zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ASAS – brak zmian radiograficznych charakterystycznych na ZZSK, ból pleców o charakterze zapalnym potwierdzony w badaniu MRI (ze zwiększonym lub prawidłowym CRP spełniający pozostałe kryteria NICE dotyczące terapii ZZSK lekami anty-TNF <sup>44</sup> )	W badaniu randomizowanym u chorych leczonych ADA odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC (placebo). SMC oraz AWMSG rekomendują ADA jako terapię u chorych na nr-axSpA ze względu na skuteczność kliniczną i efektywność kosztową.
AWMSG 2013	Pozytywna	Dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP i/lub ocena za pomocą MRI), u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub którzy nie tolerują NLPZ	Rekomendacja została wydana na podstawie wstępnej rekomendacji AWMSG, danych uzyskanych m.in. od podmiotu odpowiedzialnego, opinii eksperckich oraz chorych/osób opiekujących się chorymi.
SMC 2013	Pozytywna	Dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, lecz z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP oraz ocena za pomocą MRI), u których nie uzyskano odpowiedniej	W badaniu randomizowanym u chorych leczonych ADA odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC. Skuteczność leku wykazano także w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona w obu grupach.

<sup>44</sup> do kryteriów tych należą: utrzymująca się aktywna choroba potwierdzona poprzez wynik wskaźnika BASDAI  $\geq 4$  punkty oraz wynik na skali VAS  $\geq 4$ cm w dwóch osobnych pomiarach w odstępie wynoszącym co najmniej 12 tygodni; brak skuteczności leczenia z zastosowaniem przynajmniej 2 leków z grupy NLPZ przyjmowanych w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 4 tygodnie



Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		odpowiedzi na NLPZ lub nie tolerują NLPZ.	
<b>Certolizumab pegol</b>			
CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na aktywną postać ZZSK, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.	<p>Finansowanie uzależniono od włączenia CERT na listę leków refundowanych analogicznie do innych anti-TNF stosowanych w leczeniu ZZSK oraz od rocznego kosztu terapii, który nie może przekroczyć rocznego kosztu terapii najtańszej refundowanej terapii DMARD.</p> <p>Rekomendacja została wydana na podstawie badania randomizowanego, w którym CERT istotnie statystycznie i klinicznie poprawił odpowiedź kliniczną oraz zmniejszył aktywność choroby w porównaniu z PLC u chorych na ZZSK (<b>w badaniu uczestniczyli chorzy na aktywną postać axSpA oraz nr-axSpA</b>).</p> <p>Wnioskowana cena CERT jest wyższa niż golimumabu i ADA, jednak niższa niż cena ETA oraz INF.</p>
AWMSG 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na ZZSK o ciężkim przebiegu, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub którzy nie tolerują NLPZ oraz dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian ZZSK w obrazie radiograficznym, lecz z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP oraz ocena za pomocą MRI), u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub nie tolerują NLPZ	<p>Rekomendacja została wydana na podstawie wstępnej rekomendacji AWMSG, danych uzyskanych od podmiotu odpowiedzialnego, opinii eksperckich oraz osób opiekujących się chorymi.</p>
HMMC 2014, LMMG 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na ZZSK o ciężkim przebiegu, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NLPZ lub nie tolerują NLPZ	<p>CERT wykazał skuteczność w badaniu randomizowanym w porównaniu z PLC u chorych na ZZSK (<b>w badaniu uczestniczyli chorzy na nr-axSpA oraz ZZSK</b>).</p>
PMAPC 2014	Pozytywna	Chorzy na nr-axSpA zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ASAS – brak zmian radiograficznych charakterystycznych na ZZSK, ból pleców o charakterze zapalnym potwierdzony w badaniu MRI (ze zwiększonym lub prawidłowym CRP), którzy spełniają pozostałe kryteria NICE dotyczące terapii ZZSK	<p>W badaniu randomizowanym u chorych leczonych CERT odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC.</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
		lekami anti-TNF oraz <u>którzy nie mogą być leczeni adalimumabem np. z powodu braku tolerancji</u>	
SMC 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy na ZZSK o ciężkim przebiegu, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NPLZ lub nie tolerują NPLZ oraz dorośli chorzy na axSpA o ciężkim przebiegu, bez zmian ZZSK w obrazie radiograficznym, lecz z obiektywnymi objawami zapalenia (podwyższone CRP oraz ocena za pomocą MRI, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na NPLZ lub nie tolerują NPLZ	W badaniu randomizowanym u chorych leczonych CERT odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC. Skuteczność leku wykazano także w przypadku drugorzędowych punktów końcowych. W grupie CERT najczęściej występowało zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. <b>W badaniu uczestniczyli chorzy na aktywną postać axSpA oraz nr-axSpA.</b>
<b>Etanercept</b>			
PMAPC 2014	Negatywna	Dorośli chorzy na axSpA bez zmian ZZSK w obrazie radiograficznym	b/d – wskazano, iż właściwa rekomendacja zostanie wydana przez NICE prawdopodobnie w lipcu 2015
<b>Rekomendacje polskie</b>			
<b>Certolizumab pegol</b>			
AOTMiT 2015	Negatywna/ pozytywna warunkowa	Chorzy na ciężką, aktywną postać ZZSK oraz axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że CERT jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla CERT w populacji chorych na nr-axSpA, dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo (porównywalny efekt kliniczny względem nierefundowanego ADA), lecz CERT nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana.  Wobec powyższego, Prezes Agencji <b>rekomenduje ewentualne objęcie</b> refundacją produktu Cimzia® (certolizumab pegol) wyłącznie <b>w populacji chorych z nr-axSpA,</b>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 <sup>45</sup> M 45)„. Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, warunkiem jest obniżenie kosztu terapii CERT do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa.
<b>Etanercept</b>			
AOTMiT 2015	Negatywna	Chorzy na ciężką, aktywną postać axSpA bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz porównanie kosztów terapii wnioskowanej w populacji chorych z ciężką, aktywną ax-SpA z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia stwierdza, że etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF, ale nie jest terapią kosztowo efektywną. Przedstawione dowody naukowe wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia PLC, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii.

<sup>45</sup> ang. *International classification of diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

## 4. Interwencja – adalimumab

Opis interwencji został wykonany na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* (ChPL) [10].

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. Lek Humira® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Humira®**

<b>Kod ATC<sup>46</sup></b>	L 04 AB 04 – selektywne leki immunosupresyjne
<b>Działanie leku</b>	Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z TNF oraz neutralizacji biologicznej czynności TNF przez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt Humira® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <u>osiowa spondyloartropatia, w tym:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ <b>ciężka osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</b>, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem MRI lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;</li> <li>⊙ ciężkie czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca;</li> </ul> </li> <li>⊕ reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);</li> <li>⊕ młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>⊕ łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>⊕ łuszczyca;</li> <li>⊕ choroba Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>⊕ wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Leczenie adalimumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu danej jednostki chorobowej. Chorzy powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie lek, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie terapii należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego, np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi. Zalecana dawka adalimumabu dla chorych na axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wynosi 40 mg co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym (s.c. ang. <i>subcutaneous</i> ). Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w czasie 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	W analizowanym wskazaniu adalimumab nie jest finansowany ze środków publicznych.

<sup>46</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

## 5. Przedstawienie oraz wybór potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

AOTMiT [3] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [31] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [33] w ramach analizy

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

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (rozdział 3.8.1) stwierdzono, że w zdefiniowanej populacji docelowej, aktualną praktykę kliniczną stanowią **leki z grupy anty-TNF (m.in. adalimumab, infliksymab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab)**. Natomiast zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w *Analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Enbrel® (etanercept)* [1] w leczeniu nr-axSpA u większości chorych stosuje się **leki z grupy NLPZ**, a przy zajęciu stawów obwodowych także **metotreksat i sulfasalazynę**, zaś leki z grupy anty-TNF stosowane są jedynie u około 10% chorych.

Wśród leków z grupy anty-TNF wskazanie w analizowanej populacji w Polsce otrzymały jedynie **etanercept, certolizumab pegol** oraz **golimumab**. Obecnie jednak, zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.* [25], żaden z tych leków nie jest finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (adalimumab) stosowanego w leczeniu axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wykonano analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną, inną nier refundowaną technologią opcjonalną (**etanercept** i **certolizumab pegol**). W przypadku obu tych leków ubiegano się już o refundację, natomiast golimumab dopiero od niedawna jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, w ramach przeglądu systematycznego jako komparatory na potrzeby analizy klinicznej wskazano jedynie leki najdłużej zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA, tj. etanercept i certolizumab pegol, spełniając jednocześnie wymogi wspomnianego wcześniej *Rozporządzenia MZ*. Zdecydowano także o zasadności wykonania analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu z **najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care)**, w skład którego wchodzi leki z grupy NLPZ oraz DMARD (m.in. metotreksat, sulfasalazyna).

Należy zauważyć, iż refundowaną technologią opcjonalną może stać się certolizumab pegol, który otrzymał pozytywną warunkową rekomendację Prezesa AOTMiT, w której wskazano, iż warunkiem objęcia refundacją w ramach programu lekowego jest obniżenie kosztu terapii CERT do kosztu najtańszego anty-TNF [38].

Zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR analizę uzupełniono o opis golimumabu jako potencjalnej technologii opcjonalnej.

### **Certolizumab pegol, etanercept oraz golimumab**

Produkt leczniczy Cimzia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 1 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A. Produkt Cimzia® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 200 mg [8].

Produkt leczniczy Enbrel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 lutego 2000 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Limited. Produkt Enbrel® dostępny jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce/ we wstrzykiwaczu w dawce 25 mg lub 50 mg [9].

Produkt leczniczy Simponi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 1 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Biologics B.V..

---

Produkt Simponi® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu lub ampułko-strzykawce w dawce 50 mg lub 100 mg [11].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę certolizumabu pegol, etanerceptu i golimumabu.

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka produktów leczniczych Cimzia®, Enbrel® oraz Simponi®**

Komparator	Cimzia®	Enbrel®	Simponi®
Substancja czynna	Certolizumab pegol	Etanercept	Golimumab
Kod ATC	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa, kod ATC: L 04 AB 05	Leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa, kod ATC: L 04 AB 01	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha, kod ATC: L04AB06
Działanie leku	<p>Lek wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego anty-TNF i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji równą 90 pM. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie anty-TNF, ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa.</p> <p>Wykazano, że certolizumab pegol neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego anty-TNF w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia® spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem wytwarzania anty-TNF i IL1β w ludzkich monocytach.</p>	<p>Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu ZZSK przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>	<p>Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, zapobiegając wiązaniu się TNF alfa z jego receptorami.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Cimzia® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czynna osiowa spondyloartropatia o ciężkim nasileniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem CRP lub wykazanymi badaniami MRI, którzy wykazali</li> </ul> </li> </ul>	<p>Produkt leczniczy Enbrel® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem CRP i (lub) zmianami w badaniu MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ;</li> <li>• dorośli z ciężkim, czynnym</li> </ul> </li> </ul>	<p>Produkt leczniczy Simponi® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ osiowa spondyloartropatia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie CRP i (lub) wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo którzy nie tolerują NLPZ;</li> </ul> </li> </ul>



Komparator	Cimzia®	Enbrel®	Simponi®
	<p><b>niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują;</li> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów.</li> </ul>	<p>zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• łuszczyca zwykła (plackowata).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie;</li> <li>• reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• wrzodziejące zapalenie jelita grubego.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia® u dorosłych chorych na axSpA wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.</p> <p>Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.</p> <p>Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia®, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.</p>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu Enbrel® u dorosłych chorych na axSpA wynosi 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Produkt Enbrel® jest dostępny w dawkach 10 mg<sup>47</sup>, 25 mg i 50 mg.</p> <p>Produkt Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.</p>	<p>Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U chorych, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.</p> <p>Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych na osiową spondyloartropatię bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 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 dalszą kontynuację leczenia u chorych, u których nie</p>

<sup>47</sup> w dawce 10 mg do stosowania u dzieci

Komparator	Cimzia®	Enbrel®	Simponi®
			stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Certolizumab pegol nie jest obecnie finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.	Etanercept nie jest obecnie finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.	Golimumab nie jest obecnie finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu.

---

## BSC

Zidentyfikowane opcje terapeutyczne stosowane w ramach BSC w leczeniu axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa obejmują leki z grupy NLPZ oraz DMARD. Według danych przedstawionych w *Obwieszczeniu MZ* z grupy NLPZ w analizowanym wskazaniu stosowane mogą np.: naproksen, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksikam i nabumetom. Substancje te są finansowane w Polsce z poziomem odpłatności wynoszącym 50% lub za opłatą ryczałtową. Metotreksat oraz sulfasalazyna, należące do leków z grupy DMARD, są finansowane w Polsce we wskazaniu pozarejestryjnym obejmującym leczenie chorób autoimmunizacyjnych (opłata ryczałtowa).

---

---

## 6. Przegląd systematyczny

### 6.1. Źródła danych

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

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

Dodatkowo aby, odnaleźć inne raporty oceny technologii medycznej oraz przeglądy systematyczne (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa adalimumabu oraz certolizumabu pegol<sup>48</sup> przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB oraz ADRReports.

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

### 6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

---

<sup>48</sup> publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa przeszukano także dla certolizumabu pegol, ponieważ dla porównania ADA z tym komparatorem zestawienie bezpośrednie lub pośrednie wyników dotyczących bezpieczeństwa nie było możliwe

---

analitka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2, 6.4.2 oraz 6.5.2.

## 6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree - Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – oryginalny tytuł), kw (ang. *key word* – słowo kluczowe). W odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt (ang. *publication type* – rodzaj publikacji). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, aby zapewnić jego czułość. Z uwagi na dużą liczbę trafień wyszukiwanie zawężono poprzez wprowadzenie do strategii terminów odnoszących się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

### 6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>49</sup> z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [31]) które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Przeгляд systematyczny przeprowadzono w szerszej populacji niż populacja wnioskowana, z uwagi na znaczne prawdopodobieństwo istnienia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w następującej populacji: dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują.

**Tabela 6.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują. <b>Komentarz:</b> przegląd systematyczny został przeprowadzony w populacji szerszej niż populacja wnioskowana, ze względu na znaczne prawdopodobieństwo istnienia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w populacji takiej, jak wskazana powyżej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów.
<b>Interwencja</b>	Adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	Inna niż wymieniona.

<sup>49</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [13]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 64 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

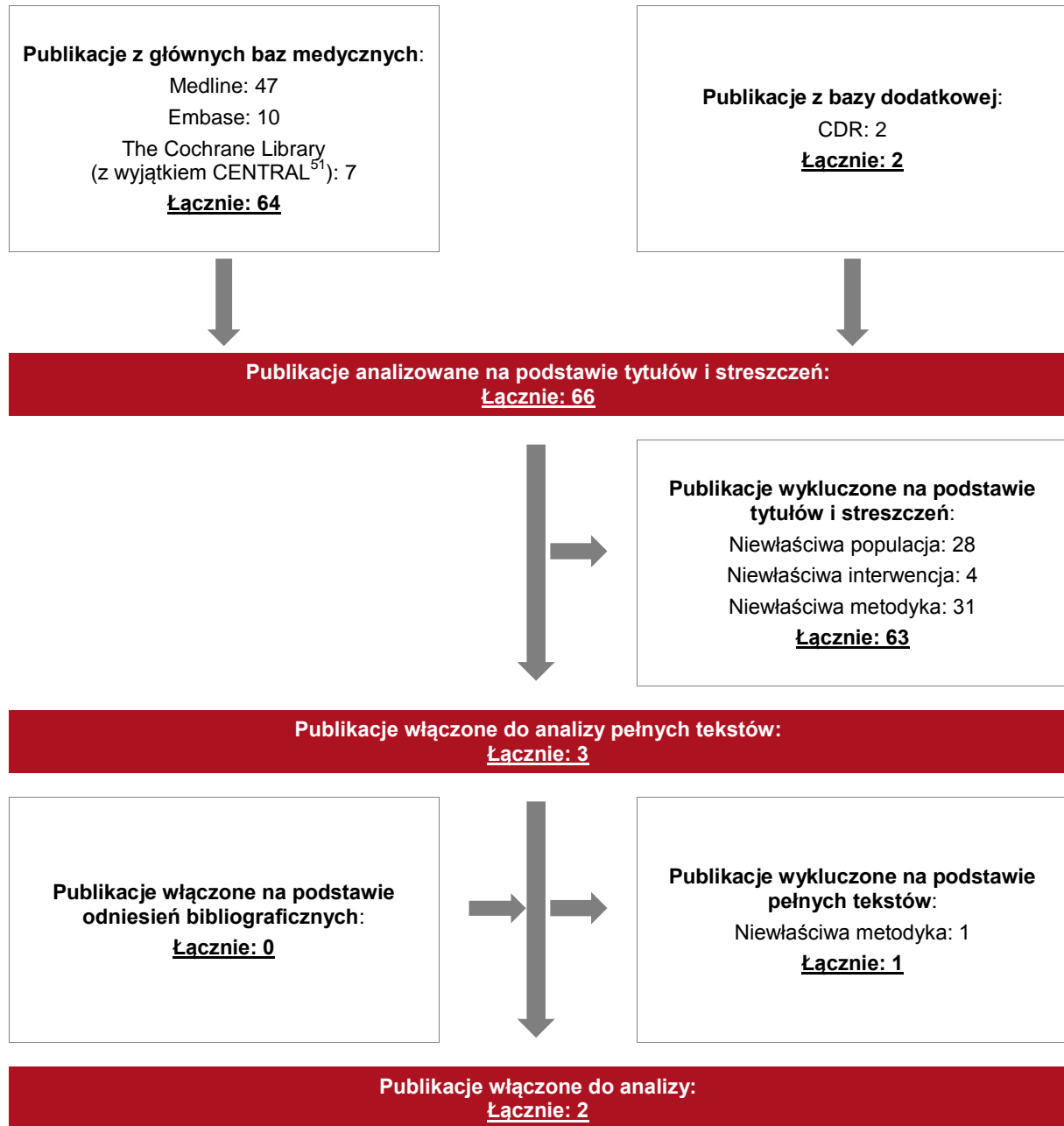
Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 2 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Callhoff 2015* [60] i *De La Mata 2011* [61]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 6.8.2, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 10.5. Mimo że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukiwanie baz w odnalezionych przeglądach zostało zakończone odpowiednio w 2013 i 2009 roku. Ponadto w odnalezionych przeglądach nie uwzględniono porównania ADA ze wskazanymi w analizie komparatorami.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>50</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

<sup>50</sup> ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

<sup>51</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library



## 6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia) oraz interwencji badanej (adalimumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących adalimumab z wybranymi komparatorami lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wybranymi technologiami opcjonalnymi. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree - Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej. Z uwagi na dużą liczbę trafień wyszukiwanie zawężono poprzez wprowadzenie do strategii terminów odnoszących się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia). Strategii nie zawężano w przypadku ADRReports.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych oraz planowanych dla adalimumabu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku oraz populacji docelowej.

---

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami (w przypadku nieodnalezienia badań do wykonania porównania bezpośredniego).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

#### **6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

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

Przeгляд systematyczny przeprowadzono w szerszej populacji niż populacja wnioskowana, z uwagi na znaczne prawdopodobieństwo istnienia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w następującej populacji: dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują.

---

**Tabela 7.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
Populacja	Dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują. <b>Komentarz:</b> przegląd systematyczny został przeprowadzony w populacji szerszej niż populacja wnioskowana, ze względu na znaczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w populacji takiej, jak wskazana powyżej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów.
Interwencja	Adalimumab w dawce 40 mg podawany co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Certolizumab pegol w dawce 200 mg podawany jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde (400 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	Niezgodne z założeniami.
	Etanercept we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	n/d
	BSC <sup>52</sup>	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS;</li> <li>⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;</li> <li>⊗ ocena według kryteriów ASDAS;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;</li> <li>⊗ aktywność choroby;</li> <li>⊗ ocena stanu stawów, ścięgien i klatki piersiowej;</li> <li>⊗ wyniki w skali BASDAI/BASMI/BASFI<sup>53</sup>;</li> <li>⊗ liczba wizyt lekarskich;</li> <li>⊗ nasilenie bólu;</li> <li>⊗ wskaźnik SPARCC;</li> <li>⊗ stężenie CRP i hs-CRP<sup>54</sup>;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <b>Komentarz:</b> dodatkowo uwzględniono badanie, w którym skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniano w najdłuższym okresie bezpieczeństwa. Analiza ta obejmowała	Niezgodne z założeniami. <b>Komentarz:</b> w przypadku publikacji wydanych przez EMA uwzględniano jedynie dane, których nie przedstawiono w pełnych tekstach włączonych do analizy badań

<sup>52</sup> w badaniach grupa stosująca jedynie BSC dla uproszczenia może być nazywana jako grupa stosująca placebo

<sup>53</sup> ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej, ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* – skala służąca do oceny ruchomości stawów

<sup>54</sup> ang. *high-sensitivity C-reactive protein* – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wszystkie punkty końcowe, a jej celem było przedstawienie danych długookresowych.	
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne. Badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w badaniu.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) <b>Komentarz:</b> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatorów	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
<b>Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

### 6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 587 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 3 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 79 publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, w której odnaleziono 4 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*): badanie

*ABILITY-1* (publikacje *van der Heijde 2016* [65]<sup>55</sup> i *Sieper 2013* [64] i badanie *Haibel 2008* [287]) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA z PLC w populacji chorych na nr-axSpA.

Dodatkowo na podstawie odniesień bibliograficznych włączono 1 publikację zawierającą dodatkowe dane dla włączonych do analizy badań dla porównania ADA vs PLC tj. publikację *EMA 2012*<sup>56</sup> [287].

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ADA z CERT lub ETA w populacji docelowej ani dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPB odnaleziono 7 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierających dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa adalimumabu.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), który również został uwzględniony w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. Ogółem do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ADA włączono 12<sup>57</sup> publikacji:

- ⊗ *PSUR* [70];
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®* [72];
- ⊗ *PRAC*<sup>58</sup> 2016 [83];
- ⊗ *PRAC 2016a* [76];
- ⊗ *PRAC 2015* [82];
- ⊗ *PRAC 2015a* [84];
- ⊗ *PRAC 2013* [79];
- ⊗ *PRAC 2013a* [80];

---

<sup>55</sup> publikację *van der Heijde 2016* włączono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR

<sup>56</sup> w przypadku publikacji wydanych przez EMA uwzględniano jedynie dane, których nie przedstawiono w pełnych tekstach włączonych do analizy badań. Jeśli punkty końcowe w publikacjach EMA powielały się z punktami końcowymi z badań, a w danych tych odnotowano rozbieżności, przedstawiano jedynie dane z pełnych tekstów badań

<sup>57</sup> publikacje *FDA 2014*, *PRAC 2016*, *PRAC 2016a* oraz *PRAC 2015a* włączono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR

<sup>58</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

- 
- ⊗ *PRAC 2013b* [81];
  - ⊗ *PRAC 2012* [77];
  - ⊗ *FDA 2014* [74];
  - ⊗ dane z ADRReports [73].

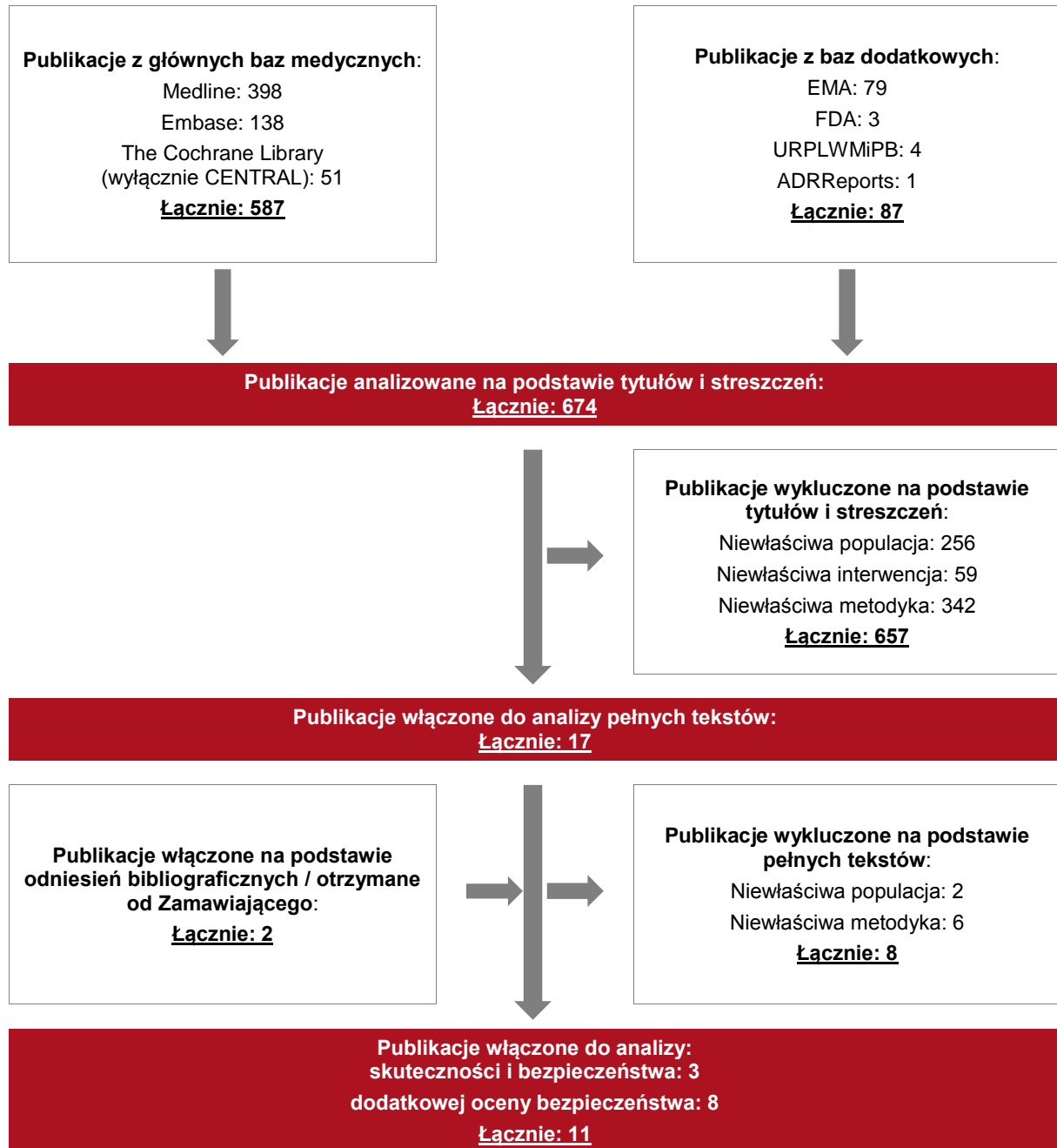
Dane od Zamawiającego zostaną dołączone przez Zamawiającego do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą dane dotyczące zakońzonego badania klinicznego *ABILITY-1*. Wyniki tego badania dla fazy zaślepionej zostały już opublikowane, jednak nie opublikowano jeszcze wyników ostatecznych, pochodzących z otwartej fazy badania (do 156 tygodni).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

---

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

## 6.5. III etap przeglądu – badania randomizowane (porównanie pośrednie)

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w etapie II (szczegółowy opis etapu II zamieszczono w Rozdziale 6.4) w populacji docelowej zidentyfikowano jedynie badania randomizowane porównujące ADA z PLC.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ADA z CERT lub ETA w populacji docelowej, wykonano kolejny etap przeglądu. W ramach etapu III podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego ADA z CERT oraz ADA z ETA przez wspólną grupę referencyjną jaką jest PLC. W związku z tym w III etapie wyszukiwano badania dla porównania CERT vs PLC oraz ETA vs PLC.

### 6.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia) oraz do interwencji (certolizumab pegol oraz etanercept). W bazie Embase i Medline również wykorzystano zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje podzielone na kategorie pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree - Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*, które nie ograniczają zakresu wyszukiwania.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlowej jednego z komparatorów (certolizumab pegol). Z uwagi na dużą liczbę trafień wyszukiwanie zawężono poprzez wprowadzenie do strategii terminów odnoszących się do populacji docelowej (osiowa spondyloartropatia).



Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań randomizowanych, w których porównywano certolizumab pegol lub etanercept z placebo w analizowanej populacji chorych, umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego ADA z wybranymi komparatorami.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

### 6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 8.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem CRP, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki z grupy NLPZ lub ich nie tolerują. <b>Komentarz:</b> przegląd systematyczny został przeprowadzony w populacji szerszej niż populacja wnioskowana, ze względu na znaczne prawdopodobieństwo przeprowadzenia badania rejestracyjnego dla adalimumabu w populacji takiej, jak wskazana powyżej. W związku z tym, również w czasie przeglądu systematycznego dla komparatorów, zastosowano spójne kryteria.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów.
<b>Interwencja</b>	Certolizumab pegol w dawce 200 mg podawany jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde (400 mg) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Etanercept we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.	Inne niż wymienione.
<b>Komparatory</b>	BSC <sup>59</sup>	Niezgodny z założonym.

<sup>59</sup> w badaniach grupa stosująca jedynie BSC dla uproszczenia może być nazywana jako grupa stosująca placebo

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe odpowiadające pod względem definicji i okresu obserwacji punktom końcowym analizowanym w badaniach włączonych w II etapie przeglądu.	Niezgodne z założonymi. <b>Komentarz:</b> w przypadku publikacji wydanych przez EMA uwzględniano jedynie dane, których nie przedstawiono w pełnych tekstach włączonych do analizy badań
Metodyka	Metodyka badań odpowiadająca metodyce badań włączonych w II etapie przeglądu: badania randomizowane z grupą kontrolną, w której stosowano PLC (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Badanie nierandomizowane. Badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w badaniu. Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty konferencyjne.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
<b>Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa certolizumabu pegol</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

### 6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 327 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 3 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 34 publikacje;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 badania randomizowane, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo CERT i ETA względem PLC w populacji docelowej:

- ⊗ badanie *RAPID-axSpA* (publikacja *Landewe 2014*) [69] – porównujące CERT w dawce 200 mg i CERT w dawce 400 mg względem PLC u chorych na axSpA (w ramach analizy uwzględniono jedynie wyniki dla podgrupy chorych na nr-axSpA);
- ⊗ badanie *Dougados 2014* [66] – porównujące ETA względem PLC u chorych na nr-axSpA.

Dodatkowo na podstawie odniesień bibliograficznych włączono 2 publikacje zawierające dodatkowe dane dla włączonych do analizy badań dla porównania CERT vs PLC i ETA vs PLC tj. odpowiednio publikację *EMA 2013* [67] i publikację *EMA 2014* [68].

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPIB odnaleziono 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa certolizumabu pegol<sup>60</sup>:

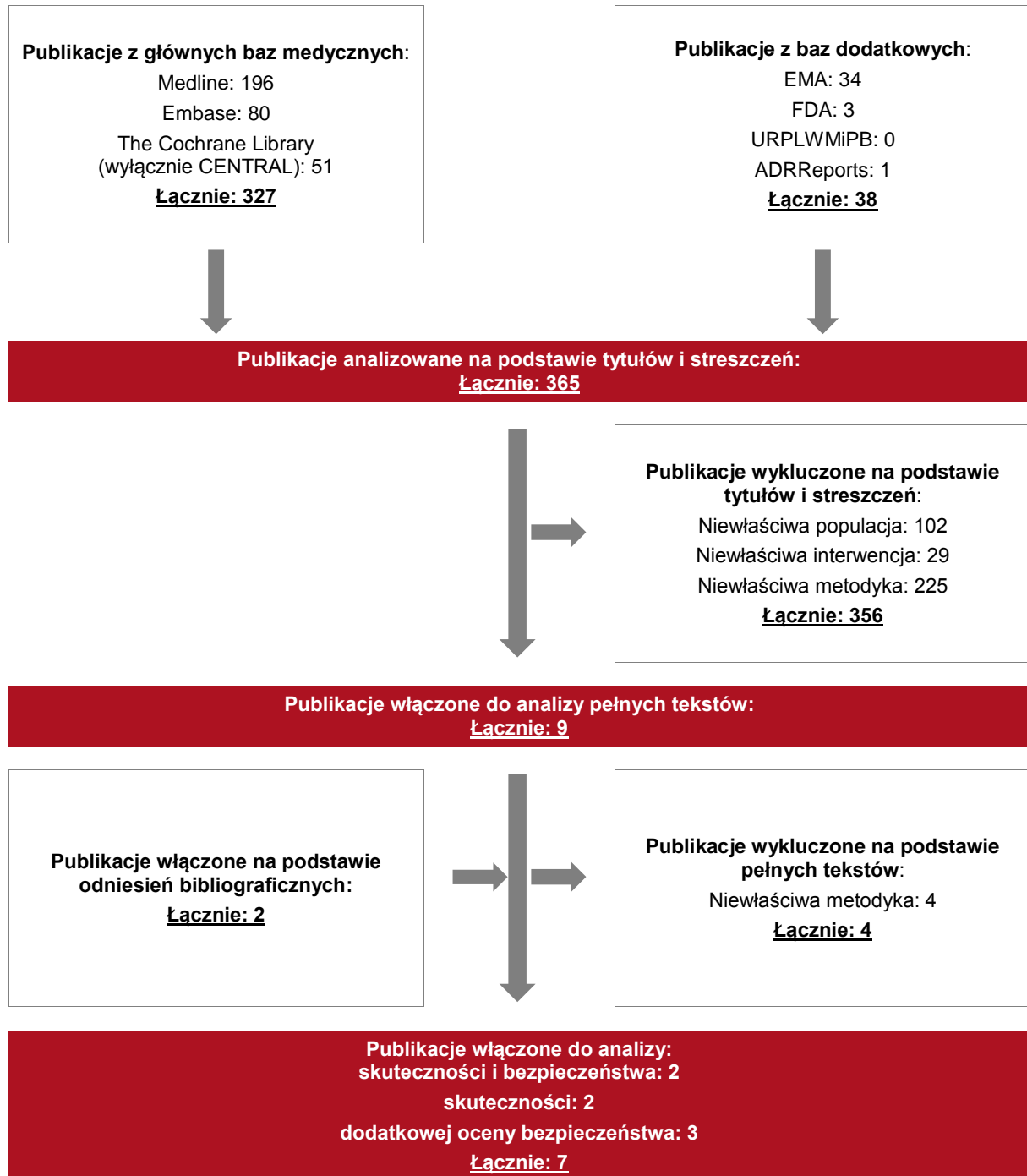
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia*® [71];
- ⊗ *PRAC 2014* [78];
- ⊗ *FDA 2015*<sup>61</sup> [75];
- ⊗ ADRReports [73].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.7.

<sup>60</sup> publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa przeszukano także dla certolizumabu pegol, ponieważ dla porównania ADA z tym komparatorem zestawienie bezpośrednie lub pośrednie wyników dotyczących bezpieczeństwa nie było możliwe

<sup>61</sup> publikację *FDA 2015* włączono zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [30]

## 6.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [13]. W załączniku 10.8 (Tabela 112) przedstawiono opis kryteriów. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16]. W załączniku 10.8 przedstawiono wzór skali (Tabela 113). Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE<sup>62</sup> [14] (Tabela 114 w załączniku 10.8).

## 6.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania adalimumabu oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności<sup>63</sup>, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również **NNT**<sup>64</sup> lub **NNH**<sup>65</sup> wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH. Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

<sup>62</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

<sup>63</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

<sup>64</sup> ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

<sup>65</sup> ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Do porównań parametrów ciągłych (np. sprawność fizyczna w skali BASFI) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy (SE, ang. *standard error*), zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [34].

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, MD, NNT i NNH zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

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

W przypadku części punktów końcowych ocenianych w badaniach dla porównania ADA vs PLC wykonano metaanalizy. W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

W przypadku metaanaliz, jeśli w jednej z grup nie odnotowano zdarzeń, OR podawano zarówno jako Peto OR, jak i OR, w związku z czym, wynik porównania pośredniego dla tego parametru również przedstawiano na dwa sposoby.

## 6.8. Włączone przeglądy systematyczne

### 6.8.1. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) – publikacja *Callhoff 2015* (przegląd systematyczny z metaanalizą) oraz publikacja *De La Mata 2011* (przegląd systematyczny bez metaanalizy). Odnalezione przeglądy spełniają wszystkie kryteria systematyczności Cook.

Celem przeglądu *Callhoff 2015* było porównanie skuteczności anty-TNF (tj. adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu) względem placebo u chorych na nr-axSpA oraz u chorych na ZZSK. Celem przeglądu *De La Mata 2011* była natomiast analiza skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych na SpA niezróżnicowaną. W ramach dodatkowej analizy do przeglądu włączono także badania oceniające skuteczność opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu chorych na nr-axSpA.

### 6.8.2. Wyniki włączonych do analizy przeglądów systematycznych

Do przeglądu *Callhoff 2015* włączono 2 badania oceniające skuteczność ADA u chorych na nr-axSpA tj. badanie *ABILITY-1* (publikacja *Sieper 2013*) [64] oraz badanie *Haibel 2008* [63]. W badaniach tych wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do następujących punktów końcowych: średnia zmiana wyniku w skali BASDAI oceniającej aktywność choroby, średnia zmiana wyniku w skali BASFI (tylko badanie *Haibel 2008*<sup>66</sup>) oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ASAS40.

Do przeglądu *De La Mata 2011* włączono 2 badania przeprowadzone u chorych na axSpA, w tym 1 badanie oceniające skuteczność ADA względem PLC (badanie *Haibel 2008*). W badaniu tym wykazano, że częstość występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ASAS40 w grupie ADA jest większa niż u chorych z grupy PLC (odpowiednio 54% vs 12% chorych). Odpowiedź utrzymała się przez 12 miesięcy leczenia w całej grupie chorych (także u chorych, którzy w fazie zaślepionej stosowali PLC, a w fazie przedłużonej ADA). Ponadto w grupie ADA wykazano istotną poprawę częstości występowania odpowiedzi według kryteriów ASAS20, BASDAI oraz BASFI, oceny aktywności choroby według chorego i badacza, poprawę wartości stężenia CRP oraz poprawę wyniku dotyczącego bólu ogółem oraz bólu nocnego. W badaniu *Haibel 2008* nie odnotowano występowania działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia.

Szczegółowe wnioski z włączonych do analizy przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych jest zamieszczona w załączniku 10.5.

<sup>66</sup>w badaniu *ABILITY-1* dla średniej zmiany wyniku w skali BASFI nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami otrzymującymi ADA i PLC



**Tabela 10.**  
**Wnioski z przeglądów systematycznych oceniających ADA u chorych na nr-axSpA**

Badanie	Wnioski
Callhoff 2015	<p><b>Ocena skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w badaniu <i>ABILITY-1</i> oraz w badaniu <i>Haibel 2008</i> wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali BASDAI: MD (95% CI) = 0,48 (0,19; 0,77) – badanie <i>ABILITY-1</i> oraz MD (95% CI) = 0,76 (0,16; 1,36) – badanie <i>Haibel 2008</i>;</li> <li>⊗ w badaniu <i>Haibel 2008</i> wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali BASFI: MD (95% CI) = 0,72 (0,12; 1,32). W badaniu <i>ABILITY-1</i> różnica między grupami dla tego punktu końcowego nie była istotna statystycznie: MD (95% CI) = 0,23 (-0,06; 0,52);</li> <li>⊗ w badaniu <i>ABILITY-1</i> oraz w badaniu <i>Haibel 2008</i> wykazano istotną statystycznie przewagę ADA względem PLC w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie według kryteriów ASAS40: OR (95% CI) = 3,25 (1,60; 6,62) – badanie <i>ABILITY-1</i> oraz OR (95% CI) = 8,40 (1,93; 36,62) – badanie <i>Haibel 2008</i>.</li> </ul>
De La Mata 2011	<p><b>Ocena skuteczności</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w badaniu <i>Haibel 2008</i> po 12. tygodniach odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ADA względem chorych otrzymujących PLC (odpowiednio 54% vs 12% chorych) – efekt ten utrzymywał się przez 12 miesięcy leczenia u wszystkich chorych stosujących ADA (również u chorych otrzymujących PLC, którzy zostali przeniesieni do grupy ADA);</li> <li>⊗ w badaniu <i>Haibel 2008</i> w grupie ADA wykazano istotną statystycznie poprawę częstości występowania odpowiedzi według kryteriów ASAS20, wyniku w skali BASDAI oraz w skali BASFI, poprawę oceny aktywności choroby według chorego i badacza, poprawę wartości stężenia CRP, a także poprawę wyniku dotyczącego bólu ogółem oraz bólu nocnego;</li> <li>⊗ remisja częściowa wystąpiła u 55% chorych w badaniu <i>Haibel 2008</i> (wynik ogółem);</li> <li>⊗ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do wyniku w skalach BASMI, MASES<sup>67</sup>, a także w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów i jakości życia w skalach SF-36<sup>68</sup> oraz EQ-5D<sup>69</sup>.</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w badaniu <i>Haibel 2008</i> nie odnotowano występowania działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem ADA.</li> </ul>

## 6.9. Włączone badania pierwotne

### 6.9.1. Charakterystyka włączonych badań oraz ocena homogeniczności

Do analizy włączono łącznie 4 badania randomizowane (8 publikacji), dla następujących porównań:

- ⊗ ADA vs PLC:
  - ⊗ badanie *ABILITY-1* (publikacje *van der Heijde 2016*, *Sieper 2013* i *EMA 2012*);

<sup>67</sup> ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych

<sup>68</sup> ang. *Short Form Health Survey* – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

<sup>69</sup> ang. *EuroQoL-5 Dimension Questionnaire* – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia

- ⊗ *Haibel 2008*;
- ⊗ CERT vs PLC:
  - ⊗ badanie *RAPID-axSpA* (publikacje *Landewe 2014* i *EMA 2013*);
- ⊗ ETA vs PLC:
  - ⊗ badanie *Dougados 2014* (wraz z publikacją *EMA 2014*).

Kwalifikację badań do metaanaliz dokonano w wyniku oceny długości okresów obserwacji, wspólnych punktów końcowych oraz homogeniczności badań.

W każdym z badań udział brali chorzy na nr-axSpA. Średnia wieku chorych uczestniczących w badaniach nie przekraczała 40 r.ż. We wszystkich badaniach zdecydowana większość chorych (lub wszyscy chorzy) stosowała NLPZ jako leczenie wspomagające (jedynie w przypadku badania *Haibel 2008* brak danych na temat tego leczenia). We wszystkich badaniach ok. 20% chorych stosowało leczenie wspomagające z zastosowaniem DMARD (ponownie wyjątek stanowiło badanie *Haibel 2008*, w którym stosowanie tego leczenia nie było dozwolone)<sup>70</sup>. U co najmniej połowy chorych w analizowanych badaniach odnotowano obecność zmian w obrazie MRI (najwyższy odsetek obserwowano w badaniu *Dougados 2014*, tj. 82%). Liczebność populacji w badaniach była stosunkowo niewielka – najmniejszą liczbę chorych odnotowano w badaniu *Haibel 2008* (22 chorych), a największą w badaniu *Dougados 2014* (106 chorych). Na uwagę zasługuje ponadto fakt, że u chorych uczestniczących w badaniu *Dougados 2014* czas trwania objawów w chwili kwalifikacji do badania był krótszy niż u chorych uczestniczących w pozostałych badaniach. Można przypuszczać, że w badaniu tym uczestniczyli chorzy o mniejszym stopniu zaawansowania choroby niż chorzy w pozostałych badaniach. Aktywność choroby w skali BASDAI we wszystkich badaniach oceniono na co najmniej 6 punktów, mimo że jako minimalną wartość w tej skali, stanowiącą kryterium włączenia, określono jako 4.

Należy zauważyć, że badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono na populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. Nie odnaleziono jednak innych dowodów naukowych, które odpowiadałyby w większym stopniu populacji docelowej, a zatem wykorzystano najlepsze dostępne dane. [REDACTED]

<sup>70</sup> wymienione leki zidentyfikowano w niniejszej analizie jako BSC, dzięki temu możliwe było uznanie grupy stosującej PLC jako grupy otrzymującej w rzeczywistości BSC i przeprowadzenie porównania ADA vs BSC

W związku z tym, populacja, dla której przedstawiono dowody naukowe nie powinna w znacznym stopniu odbiegać od populacji wnioskowanej.

W badaniach *ABILITY-1* oraz *Haibel 2008* chorzy stosowali ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie, w badaniu *RAPID-axSpA* certolizumab w dawce początkowej 400 mg (w 0., 2. i 4 tyg.), a następnie w dawce 200 mg co 2 tygodnie albo 400 mg co 4 tygodnie, natomiast w badaniu *Dougados 2014* chorzy leczeni byli etanerceptem w dawce 50 mg raz w tygodniu. Wszystkie oceniane w badaniach leki podawane były podskórnie. W grupach kontrolnych we wszystkich badaniach stosowano placebo podawane w taki sam sposób jak interwencja.

Wszystkie badania zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, a podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 4 punkty (5 punktów) – punkt odjęto za brak opisu zaślepienia (wyjątek stanowiło badanie *Haibel 2008*, które otrzymało 3 punkty, ponieważ nie przedstawiono w nim zarówno opisu zaślepienia, jak i randomizacji). Faza zaślepienia w każdym z analizowanych badań trwała 12 tygodni.

Należy uznać, że badania włączone do porównania pośredniego dla ADA vs CERT oraz ETA cechują się wysoką homogenicznością pod względem metodyki (badania randomizowane, faza zaślepienia trwająca 12 tygodni). W przypadku populacji odnotowano pewne rozbieżności (np. w badaniu *Haibel 2008*, w odróżnieniu od pozostałych badań, nie było możliwe stosowanie przez chorych leków z grupy DMARD), jednak nie powinny one mieć istotnego wpływu na wyniki porównania. Nie odnotowano także znacznych rozbieżności pod względem definicji punktów końcowych, włączonych do metaanaliz oraz porównania pośredniego. Uwagi wymaga jednak fakt, że w badaniu *Haibel 2008* przyjęta definicja dla odpowiedzi według kryteriów ASAS40 i ASAS20 różniła się od definicji w pozostałych badaniach<sup>71</sup>. Uznano jednak, iż były one wystarczająco zbliżone, aby przeprowadzić metaanalizy oraz porównanie pośrednie. Powyższe ograniczenia nie są znaczne, jednak zdecydowano, że homogeniczność badań włączonych do porównania pośredniego należy uznać za średnią.

---

<sup>71</sup> w badaniu *Haibel 2008* definicja odpowiedzi według kryteriów ASAS według EMA 2005, w pozostałych badaniach definicja według EMA 2009

---

Wstępną charakterystykę badań włączonych, na podstawie których wykonano ocenę homogeniczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11), natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku 10.6.

---

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Parametr	ABILITY-1	Haibel 2008	RAPID-axSpA		Dougados 2014
	ADA		CERT 200 mg	CERT 400 mg	ETA
Liczba chorych	91	22	46	51	106
Mężczyźni, (%)	44 (48,4)	9 (40,9)	20 (43,5)	27 (52,9)	68 (64,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,6 (11,3)	38 (25; 64)	36,6 (13,0)	37,5 (10,8)	31,9 (7,8)
Czas występowania objawów/trwania choroby, średnia (SD) [lata]	10,1 (9,0)	7 (zakres: 2; 16)	Mediana (zakres)		2,4 (1,9)
			4,8 (0,3; 34,2)	7,3 (0,3; 25,3)	
Leczenie wspomagające DMARD, n (%)	17 (18,7)	Niedozwolone	10 (21,7)	11 (21,6)	21 (19,8)
Leczenie wspomagające NLPZ, n (%)	72 (79,1)	b/d	38 (82,6)	44 (86,3)	106 (100,0)
Obecność zmian w obrazie MRI, n (%)	46 (50,5)*	12 (54,5)	b/d	b/d	87 (82,1)**
Dodatni wynik HLA-B27 w wywiadzie, n (%)	75 (82,4)	13 (59,1)	34 (73,9)	37 (72,5)	71 (67,0)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	6,8 (11,8)	6,2 (5,8)	Mediana (zakres)		b/d
			10,0 (2,0; 52,0)	12,1 (0,1; 120)	
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD)	4,5 (1,9)	5,4 (2,0)	4,8 (2,2)	5,1 (2,4)	4,2 (2,5)
Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, średnia (SD)	2,7 (1,3)	1,3 (1,2)	3,1 (1,4)	3,3 (1,5)	1,4 (1,3)
INTERWENCJA	ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany przez chorego co 2 tyg.		CERT s.c. 400 mg w 0., 2. i 4. tyg., następnie 200 mg co 2 tyg.	CERT s.c. 400 mg w 0., 2. i 4. tyg., następnie 400 mg co 4 tyg.	ETA s.c. 50 mg/tydzień
KOMPARATOR	Placebo podawane w taki sam sposób jak interwencja				
METODYKA	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie (12 tygodni) wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, wielośrodkowe, międzynarodowe (badanie <i>Haibel 2008</i> przeprowadzono w dwóch ośrodkach w Niemczech).				

Parametr	ABILITY-1	Haibel 2008	RAPID-axSpA		Dougados 2014
	ADA		CERT 200 mg	CERT 400 mg	ETA
	Klasyfikacja AOTMiT: IIA <i>superiority</i>				
	Skala Jadad: 4/5	Skala Jadad: 3/5	Skala Jadad: 4/5		Skala Jadad: 4/5
	Okres obserwacji dla którego przedstawiono wyniki w analizie: 12 tygodni oraz dodatkowo 52 tyg. w przypadku badania <i>Haibel 2008</i> (długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa ADA).				

\*zapalenie stawów kręgosłupa (według wskaźnika SPARCC)

\*\* zmiany wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych

## 6.9.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego ADA vs CERT oraz ADA vs ETA, dla którego wspólną referencję stanowiło PLC, tj.:

- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ocena ogółem i w podgrupach);
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;
- ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ znaczna poprawa według kryteriów ASDAS;
- ⊗ choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊗ poranna sztywność stawów w skali BASDAI;
- ⊗ ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ nasilenie bólu (ból ogółem i ból nocnego);
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI;
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI;
- ⊗ zmiana stężenia hs-CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Ponadto w analizie oceniano następujące kategorie punktów końcowych dla porównania ADA vs PLC tj.:

- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz SF-36, kwestionariusz EQ-5D, kwestionariusz HAQ-S<sup>72</sup>, kwestionariusza WPAI-SHP<sup>73</sup>, akceptowalny stan

<sup>72</sup> kwestionariusz służący do oceny stanu zdrowia (zmodyfikowany dla chorych na spondyloartropatię)

<sup>73</sup> ang. *Work Productivity and Activity Impairment Specific Health Problem Questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego

zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS<sup>74</sup>, zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS<sup>75</sup> (ocena ogółem i w podgrupach);

- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS50, ASAS70)
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;
- ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
- ⊗ aktywność choroby według kryteriów ASDAS;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie badacza;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ poranna sztywność stawów w skali BASDAI;
- ⊗ aktywność choroby skali BASDAI;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ liczba tkliwych stawów;
- ⊗ liczba palców kielbaskowatych;
- ⊗ zajęcie klatki piersiowej;
- ⊗ zapalenia przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES;
- ⊗ zapalenie przyczepów ścięgnistych rozciągnięta podeszwowego;
- ⊗ ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ liczba wizyt lekarskich;
- ⊗ nasilenie bólu (ogółem, pleców, nocnego);
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI;
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI;
- ⊗ stężenie CRP i hs-CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

W ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA (faza otwarta badania, w której wszyscy chorzy byli leczeni ADA) uwzględniono punkty końcowe dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. dla 52 tygodni. Oceniono następujące punkty końcowe:

<sup>74</sup> ang. *Patient Acceptable Symptom State* – kryteria służące do oceny akceptowalnego stanu zaawansowania objawów

<sup>75</sup> ang. *Medical Outcomes Study Sleep Scale* – skala służąca do oceny zaburzeń snu



- 
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40;
  - ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;
  - ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
  - ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
  - ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
  - ⊗ zmiana stężenia CRP;
  - ⊗ profil bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 12, Tabela 13 i Tabela 14) oraz ich definicje, interpretacje określenie istotności klinicznej (Tabela 15).

**Tabela 12.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (porównanie pośrednie z CERT i ETA)**

Punkt końcowy	ABILITY-1	Haibel 2008	RAPID-axSpA	Dougados 2014
<b>Skuteczność</b>				
Odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ocena ogółem)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ocena w podgrupach)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Remisja częściowa według kryteriów ASAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Aktywność choroby w ocenie chorego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Aktywność choroby w skali BASDAI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Sprawność fizyczna w skali BASFI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Nasilenie bólu ogółem	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Nasilenie bólu nocnego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.

Punkt końcowy	ABILITY-1	Haibel 2008	RAPID-axSpA	Dougados 2014
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana stężenia CRP	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana stężenia hs-CRP	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.

**Tabela 13.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (porównanie bezpośrednie z BSC)**

Punkt końcowy	ABILITY-1	Haibel 2008
<b>Skuteczność</b>		
Wynik kwestionariusza SF-36	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 (zdrowie fizyczne) względem wartości początkowych (ocena ogółem i w podgrupach)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Wynik kwestionariusza EQ-5D	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S względem wartości początkowych (ocena ogółem i w podgrupach)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP względem wartości początkowych (ocena ogółem i w podgrupach)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	Oceniano w czasie 12 tyg.*	Oceniano w czasie 12 tyg.**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>ABILITY-1</b>	<b>Haibel 2008</b>
Odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ocena w podgrupach)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odpowiedź według kryteriów ASAS50	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odpowiedź według kryteriów ASAS70	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Remisja częściowa według kryteriów ASAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Aktywność choroby według kryteriów ASDAS (odsetek chorych)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana wyniku według kryteriów ASDAS względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Aktywność choroby w ocenie badacza	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana aktywności choroby w ocenie badacza względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Aktywność choroby w ocenie chorego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana aktywności choroby w ocenie chorego względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Aktywność choroby skali BASDAI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana aktywności choroby w skali BASDAI względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana oceny stanu zapalnego/porannej sztywności stawów w skali BASDAI względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Liczba obrzękniętych stawów	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana liczby tkliwych stawów względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana liczby palców kielbaskowatych względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano

Punkt końcowy	ABILITY-1	Haibel 2008
Wynik według kryteriów MASES	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągna podeszwowego	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI względem wartości początkowych (wynik liniowy i wynik BASMI <sub>2</sub> )	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2)	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Sprawność fizyczna w skali BASFI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Odsetek chorych u których konieczna była wizyta lekarska*	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Liczba wizyt lekarskich	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Nasilenie bólu ogółem	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana całkowitego bólu pleców względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Nasilenie bólu nocnego	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Stężenie CRP	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tyg.
Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
Zmiana stężenia hs-CRP	Oceniano w czasie 12 tyg.	Nie oceniano
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 12 tyg.	Oceniano w czasie 12 tyg.

\* wynik dla pełnej analizy, populacji ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) i PP (ang. *Per Protocol Population* – populacja zgodna z protokołem badania)

\*\* wynik dla pełnej analizy

**Tabela 14.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (długookresowa ocena ADA)**

Punkt końcowy	Haibel 2008
<b>Skuteczność</b>	
Odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ocena ogółem)	Oceniano w czasie 52 tyg.
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	
Remisja częściowa według kryteriów ASAS	
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	
Aktywność choroby w skali BASDAI	
Zmiana stężenia CRP	
<b>Bezpieczeństwo</b>	
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 52 tyg.

**Tabela 15.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja		Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
<b>Skuteczność</b>					
Ocena stanu zdrowia według kwestionariusza SF-36	Haibel 2008	Przeprowadzono ocenę zdrowia fizycznego i psychicznego. Ocena w zakresie od 0 do 100.	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: zdrowie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia [32].	Najniższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najwyższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.	Najmniejsza istotna klinicznie poprawa oceny stanu zdrowia psychicznego według kwestionariusza SF-36 wynosi 3,0 punkty [20, 65]. W ramach poszczególnych podskal zmianę wyniku o 5-10 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [7].
	ABILITY-1	Przeprowadzono ocenę zdrowia fizycznego w zakresie od 0 do 100.			
Ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D	Haibel 2008	Narzędzie służące do oceny jakości życia. Przeprowadzono ocenę w zakresie 0-1.		Im wyższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie i lepsza jakość życia.	Zmiana wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D o 0,05 uważana jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie [7].

<sup>76</sup> wskazane wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla poszczególnych skali zostały wyznaczone dla populacji chorych na ZZSK, na potrzeby niniejszego opracowania uznano jednak, iż populacja ta jest wystarczająco zbliżona do populacji docelowej, aby wskazane wartości mogły posłużyć za uzupełniające dane dotyczące istotności klinicznej w populacji chorych na nr-axSpA

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S	ABILITY-1	Ocena stopnia upośledzenia stanu zdrowia na podstawie kwestionariusza zmodyfikowanego dla SpA. Ocena w zakresie 0-3, gdzie 0 oznacza brak utrudnień w wykonywaniu czynności, zaś 3 oznacza brak możliwości wykonywania czynności [22].	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Za najmniejszą istotną klinicznie poprawę stanu zdrowia uważa się zmianę wyniku o co najmniej 0,26 punktu [65].
Ocena upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP	ABILITY-1	W ramach kwestionariusza oceniana jest m.in. obecność/nieobecność chorych w pracy, wpływ choroby na upośledzenie aktywności i możliwości wykonywania pracy.	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Zmiana wyniku na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP o co najmniej 7 punktów uważana jest za najmniejszą zmianę istotną klinicznie [65]
Zaawansowanie objawów choroby akceptowalne przez chorego według kryteriów PASS	ABILITY-1	Narzędzie służące do określenia najwyższego poziomu zaawansowania objawów choroby w ramach, którego chory uważa swój stan zdrowia za dobry [19].	Im wyższy odsetek chorych z akceptowalnym zaawansowaniem objawów choroby, tym skuteczniejsze było leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Ocena stanu zaawansowania objawów u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
Ocena zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS	ABILITY-1	W ramach skali oceniana jest m.in. ilość i jakość snu, senność w ciągu dnia, przebudzenia z powodu duszności lub bólu głowy.	Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze było leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Ocena wpływu stanu zdrowia na jakość snu u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
Odpowiedź według kryteriów ASAS40	ABILITY-1	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita zmiana o co najmniej 2 jednostki (zakres 0-10) w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 następujących domenach: aktywność choroby w ocenie chorego (0-10 cm w skali VAS), ból (całkowity ból pleców, 0-10 cm w skali VAS), funkcjonowanie (skala BASFI <sup>77</sup> , 0-10 cm w skali VAS) oraz zapalenie/poranna sztywność stawów (średni wynik w podskali 5 i 6 w skali BASDAI 0-10 cm VAS). Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W większości badań odpowiedź według kryteriów ASAS40 oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w związku z czym należy przyjąć, że jest to punkt istotny klinicznie
	Haibel 2008	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS.		
	RAPID-axSpA	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby w domenach. Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach.		

<sup>77</sup> ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
	<i>Dougados 2014</i>	Co najmniej 40% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita zmiana o co najmniej 2 jednostki (0-10 cm w skali VAS) w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 następujących domen (jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w żadnej z domen): aktywność choroby w ocenie chorego, ocena bólu (średnia wyników oceniających całkowity oraz nocny ból), funkcjonowanie (wynik w skali BASFI), zapalenie (średnia 2 wyników związanych z poranną sztywnością stawów w skali BASDAI). <sup>78</sup>		
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	<i>ABILITY-1</i>	Co najmniej 20% poprawa oraz całkowita poprawa o co najmniej 10 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W badaniu RAPIDaxSpA odpowiedź według kryteriów ASAS20 oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w związku z czym należy przyjąć, że jest to punkt istotny klinicznie
	<i>Haibel 2008</i>	Co najmniej 20% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS.		
	<i>RAPID-axSpA</i>	Co najmniej 20% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz poprawa o co najmniej 1 jednostkę w skali numerycznej (NRS, ang. <i>Numerical Rating Scale</i> ) (0-10) w co najmniej 3 następujących domenach: aktywność choroby w ocenie chorego, ocena bólu (całkowity ból pleców, 0-10 cm w skali NRS), funkcjonowanie (wynik w skali BASFI) oraz zapalenie (średni wynik w podskali 5 i 6 związanych z poranną sztywnością stawów w skali BASDAI). Jednocześnie nie może wystąpić pogorszenie w pozostałych domenach (o co najmniej 20% i 1 jednostkę w skali NRS).		

<sup>78</sup> w badaniu uwzględniono wyniki dla obu definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 tj. z EMA 2005 i EMA 2009

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
Odpowiedź według kryteriów ASAS50	ABILITY-1	Co najmniej 50% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita poprawa o co najmniej 20 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Odpowiedź według kryteriów ASAS50 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS50 należy uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
Odpowiedź według kryteriów ASAS70	ABILITY-1	Co najmniej 70% zmniejszenie aktywności choroby według kryteriów ASAS oraz całkowita poprawa o co najmniej 30 jednostek w porównaniu z wartością początkową w co najmniej 3 z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40 oraz jednoczesny brak pogorszenia w 4. domenie (rozumiane jako pogorszenie o co najmniej 20% i 10 jednostek).	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Odpowiedź według kryteriów ASAS70 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS70 należy uznać za istotną klinicznie.
Odpowiedź według kryteriów ASAS 5/6	ABILITY-1	20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS – 4 domeny zgodne z kryteriami odpowiedzi ASAS20 oraz 2 dodatkowe domeny: ruchomość kręgosłupa oraz białka reakcji ostrej fazy.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Odpowiedź według
	RAPID-axSpA	Co najmniej 20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS, w tym ruchomości kręgosłupa i stężenia CRP.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
	<i>Dougados 2014</i>	Co najmniej 20% poprawa w 5 z 6 domen kryteriów ASAS: 4 domeny zgodne z kryteriami odpowiedzi wg ASAS oraz 2 dodatkowe domeny: ruchomość kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa) i stężenie hs-CRP.		kryteriów ASAS5/6 stanowi składową oceny w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 należy uznać za istotną klinicznie.
Remisja częściowa według kryteriów ASAS	<i>ABILITY-1</i>	Całkowity wynik <20 jednostek w każdej z 4 domen zawartych w definicji odpowiedzi według kryteriów ASAS40.	Im większy był odsetek chorych, u których wystąpiła częściowa remisja, tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Remisja częściowa według kryteriów stanowi składową oceny w kryteriach ASAS. Przyjmując, że skoro odpowiedź według kryteriów ASAS40 lub ASAS20 są oceniane jako pierwszorzędowe punkty końcowe, a zatem mogą być istotne klinicznie, również remisję częściową według tych kryteriów należy uznać za istotną klinicznie.
	<i>RAPID-axSpA</i>	Wynik dla każdej z 4 domen kryteriów odpowiedzi ASAS wynoszący ≤2 (wynik w skali NRS)		
	<i>Dougados 2014</i>	Wynik każdej z 4 domen kryteriów odpowiedzi ASAS wynoszący ≤2 (wynik w skali 0-10 cm).		
Odpowiedź według	<i>ABILITY-1</i>	Co najmniej 50% poprawa wyniku początkowego w skali BASDAI.	Im większy był odsetek	Nie odnaleziono danych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
kryteriów BASDAI50	Haibel 2008		chorych, u których wystąpiła odpowiedź, tym skuteczniejsze było leczenie	dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W skali BASDAI oceniana jest aktywność choroby, a zatem jest tu punkt końcowy, który ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, odpowiedź według kryteriów BASDAI można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	RAPID-axSpA			
	Dougados 2014			
Choroba aktywna według kryteriów ASDAS	ABILITY-1	Część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6).	Im mniejszy był odsetek chorych z bardzo aktywną lub aktywną chorobą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W skali ASDAS oceniana jest aktywność choroby, a zatem jest to punkt końcowy, który ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, znaczną poprawę, istotną klinicznie poprawę oraz chorobę aktywną/nieaktywną według kryteriów ASDAS można uznać za istotne klinicznie punkty końcowe.
Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS	ABILITY-1	Zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 1,1 punktu.	Im większy był odsetek chorych z istotną klinicznie poprawą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	ABILITY-1	Zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 2 punkty.	Im większy był odsetek chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS tym skuteczniejsze było leczenie	
	RAPID-axSpA			
Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS	ABILITY-1	Wynik według kryteriów ASDAS <1,3.	Im większy był odsetek chorych z chorobą nieaktywną, tym	
	RAPID-axSpA			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
	<i>Dougados 2014</i>		skuteczniejsze było leczenie	
Aktywność choroby w ocenie badacza	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 100 na skali VAS.	Im niższa średnia ocena badacza, tym mniejsza aktywność choroby	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby oceniana przez badacza jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
Aktywność choroby w ocenie chorego	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.	Im niższa średnia ocena chorego, tym mniejsza aktywność choroby	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Aktywność choroby oceniana przez chorego jest miarodajnym punktem końcowym, o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.		
Aktywność choroby w skali BASDAI	<i>ABILITY-1</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym niższa aktywność choroby	Minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorego na ZZSK
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
	<i>RAPID-axSpA</i>	Narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia.		wynosi 10 mm lub 22,5% [37]
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzony w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.		
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI	<i>ABILITY-1</i>	Ocena na podstawie domeny 5 i 6 w skali BASDAI. Mierzona w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 1 punkt [27]
	<i>Haibel 2008</i>	Ocena na podstawie domeny 5 i 6 w skali BASDAI. Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS.		
Liczba obrzękniętych stawów	<i>ABILITY-1</i>	Ocena 66 stawów.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
	<i>Haibel 2008</i>	Ocena 64 stawów (z wykluczeniem stawów w obrębie szczęki).		
Liczba tkliwych stawów	<i>ABILITY-1</i>	Ocena 68 stawów.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia.	Liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wpływa na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z liczbą tkliwych i obrzękniętych stawów można uznać za istotne klinicznie.
Zapalenie przyczepów	<i>ABILITY-1</i>	Ocena 13 przyczepów ścięgniętych. Stan poszczególnych przyczepów oceniano od 0 do 1.	Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
ścięgniętych według kryteriów MASES	<i>Haibel 2008</i>	Ocena 13 przyczepów ścięgniętych.	leczenia.	istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali MASES oceniany jest stan zapalny przyczepów ścięgniętych mający wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	<i>ABILITY-1</i>	Wynik oceny 5 parametrów ruchomości przedstawiany jest przy pomocy funkcji liniowej w postaci wartości od 0 do 10.	Wyższy wynik w skali BASMI odpowiada cięższemu stopniowi nasilenia ograniczenia ruchomości kręgosłupa u chorego.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzona w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
<i>RAPID-axSpA</i>	Narzędzie służące do oceny ruchomości kręgosłupa u chorych na ZZSK. W ramach skali ocenie podlega 5 parametrów klinicznych: ruchomość odcinka szyjnego, odległość tragus-ściana, test Schrobera, odległość międzykostkową, zgięcie boczne odcinka lędźwiowego. Każdy z parametrów jest oceniany w skali punktowej i obliczana jest wartość średnia dla całkowitej oceny.			
Sprawność fizyczna w skali BASFI	<i>ABILITY-1</i>	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych m.in. w zakresie trudności związanych w wkładaniem skarpetek, schylania się po długopis, wykonywania całodziennych czynności. Pomiar w zakresie 0 do 10 na skali VAS lub od 0 do 100.	Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego	Minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorych na ZZSK wynosi 7 mm lub 17,5% [37]. Według innego źródła minimalna istotna
	<i>Haibel 2008</i>	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Każde pytanie przedstawione jest na 10 cm poziomej skali VAS.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
	<i>RAPID-axSpA</i>	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Ocenie podlega 10 pytań dotyczących sprawności chorych w poprzednim tygodniu. Wynik mierzony jest w zakresie od 0 do 10 na skali NRS, gdzie 0 oznacza czynność łatwą do wykonania a 10 niemożliwą do wykonania. W ramach oceny oblicza się średni wynik.		klinicznie różnica wynosi 1 punkt u chorych na spondyloartropatię osiową (w tym także bez zmian radiograficznych) [27]
	<i>Dougados 2014</i>	Narzędzie służące do oceny sprawności fizycznej chorych. Każde pytanie przedstawione jest na 10 cm poziomej skali VAS.		
Nasilenie bólu ogółem oraz bólu nocnego	<i>ABILITY-1</i>	Mierzone w zakresie od 0 do 100 na skali VAS.	Im niższy średni wynik, tym niższe nasilenie bólu	Ocena zmniejszenia nasilenia bólu wydaje się kluczowa dla chorego. Za klinicznie istotną uważa się zmianę o co najmniej 2 punkty (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w kwestionariuszu BPI-SF, skali, która podobnie jak skala VAS i NRS jest 10-stopniowa) [1212].
	<i>Haibel 2008</i>	Mierzony w zakresie od 0 do 10 na skali NRS.		
	<i>Dougados 2014</i>	Mierzony w zakresie od 0 do 10 na skali VAS.		
Całkowity ból pleców	<i>ABILITY-1</i>	Mierzony w zakresie od 0 do 10 cm na skali VAS		
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa	<i>ABILITY-1</i>	Wynik zapalenia stawów kręgosłupa mieści się w przedziale od 0 do 108.	Im niższy średni wynik, tym mniej zmian zapalnych w stawach	Uznaje się, że zmiana o 5 punktów według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa, jest istotna klinicznie [21]
	<i>Dougados 2014</i>			
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego	<i>ABILITY-1</i>	Wynik zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego mieści się w przedziale od 0 do 72.	Im niższy średni wynik, tym mniej zmian zapalnych w stawie	Uznaje się, że zmiana o 2,5 punktu według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego, jest istotna klinicznie [21]
	<i>Dougados 2014</i>			
<b>Bezpieczeństwo</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna <sup>76</sup>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ABILITY-1	Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone, zdarzenia prowadzące do poronienia samoistnego lub wywołanej aborcji, istotne zdarzenia wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobiegnięcia wystąpieniu ciężkich powikłań	Wzrost liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	Ciężkie zdarzenia niepożądane są istotne klinicznie.
Zdarzenia niepożądane	ABILITY-1	Zdarzenia, które wystąpiły lub zwiększył się ich stopień nasilenia w czasie między podaniem pierwszej dawki badanego leku a 70. dniem po podaniu ostatniej dawki.	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie.
	Haibel 2008	Zdarzenia, które wystąpiły w czasie lub po podaniu pierwszej dawki badanego leku a 70. dniem po podaniu ostatniej dawki.		

### 6.9.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa ADA vs PLC, ADA vs CERT oraz ADA vs ETA oceniono według zaleceń GRADE [14].

Jakość wszystkich opublikowanych danych uznano za wysoką ze względu na fakt, że dane te pochodzą z podwójnie zaślepionych badań randomizowanych. Nie odnotowano także przesłanek, aby obniżyć tę ocenę. Wyjątek stanowi odpowiedź według kryteriów ASAS ogółem oraz odpowiedź według kryteriów ASAS20, którym obniżono jakość do średniej. Przyczyną był fakt, że w przypadku odpowiedzi według kryteriów ASAS40 ogółem oraz ASAS20 odnotowano heterogeniczność wyników (wartość  $I^2$  przekraczała 50%), niezwiązaną z heterogenicznością badań, którą można tłumaczyć różnicami w definicjach przyjętych w badaniu *ABILITY-1* oraz *Haibel 2008*. Należy jednak podkreślić, że heterogeniczność wyników występowała jedynie w przypadku parametru RD, a dodatkowo wartość  $I^2$  w obu przypadkach nie przekroczyła 60% (54% oraz 55% w przypadku odpowiednio ASAS40 ogółem i ASAS20).

Dodatkowo w ramach analizy długookresowej oceniano wyniki dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania *Haibel 2008*. Wyniki przedstawiono bez porównania z grupą kontrolną (adalimumab stosowali także chorzy, którzy wcześniej zostali przydzieleni do grupy kontrolnej i w czasie fazy zaślepionej otrzymywali placebo). Ze względu na fakt, że dane te pochodzą z badania, które pierwotnie zostało zaprojektowane jako badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, uznano, że obniżenie jakości wyników pochodzących z fazy otwartej tego badania nie jest konieczne, a ryzyko błędu we wnioskowaniu na podstawie tych danych jest bardzo niskie.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one m.in. do odpowiedzi na leczenie, aktywności choroby w ocenie chorego, nasilenia bólu, sprawności fizycznej chorego oraz zdarzeń niepożądanych, które należy uznać za miarodajne wyznaczniki skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej.

---

## 6.10. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegolem oraz etanerceptem

Skuteczność adalimumabu w porównaniu pośrednim z certolizumabem pegol oraz etanerceptem została oceniona na podstawie następujących badań randomizowanych.

Badania oceniające ADA vs PLC:

- ⊕ *ABILITY-1* (publikacja *Sieper 2013* i dokument *EMA 2012*);
- ⊕ *Haibel 2008*;

Badanie oceniające CERT vs PLC:

- ⊕ *RAPID-axSpA* (publikacja *Landewe 2014* i dokument *EMA 2013*);

Badanie oceniające ETA vs PLC:

- ⊕ *Dougados 2014* (publikacja *Dougados 2014* i dokument *EMA 2014*).

Na podstawie wyżej wymienionych badań wykonano porównanie pośrednie, dla którego wspólną referencję stanowiło placebo. Porównanie pośrednie wykonano dla punktów końcowych dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni opisanych szczegółowo w rozdziale 6.9.2.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 6.10.1. Odpowiedź według kryteriów ASAS

#### 6.10.1.1. Odpowiedź według kryteriów ASAS40

Odpowiedź według kryteriów ASAS40 występowała ze zbliżoną częstością zarówno w u chorych leczonych adalimumabem, jak i certolizumabem pegol oraz etanerceptem. W odniesieniu do żadnego z porównań dla tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a komparatorami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

---



---

Odpowiedź według kryteriów ASAS40 oceniano również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, rasę, wiek, masę ciała, stężenie CRP oraz hs-CRP, obecność HLA-B27, stosowanie DMARD na początku badania, zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego na podstawie wyniku badania MRI, wynik w skali SPARCC, obecność IBD w wywiadzie oraz zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie. Porównanie pośrednie w wymienionych podgrupach było możliwe jedynie dla adalimumabu i etanerceptu. Podobnie jak w przypadku wyniku ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem w żadnej z podgrup.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

**Tabela 17.**  
**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 w podgrupach po 12 tygodniach**

Podgrupa		ABILITY-1					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	IS
		ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Płeć*	Mężczyźni	23 (52,3)	44	8 (20,0)	40	OR=4,38 (1,65; 11,61) RD=0,32 (0,13; 0,52)	24 (35,3)	68	12 (19,4)	62	OR=2,27 (1,02; 5,07) RD=0,16 (0,01; 0,31)	OR=1,93 (0,55; 6,82) RD=0,16 (-0,09; 0,41)	NIE
	Kobiety	10 (21,3)	47	6 (11,1)	54	OR=2,16 (0,72; 6,49) RD=0,10 (-0,04; 0,25)	11 (28,9)	38	4 (8,5)	47	OR=4,38 (1,27; 15,16) RD=0,20 (0,04; 0,37)	OR=0,49 (0,09; 2,59) RD=-0,10 (-0,32; 0,12)	
Rasa*	Biała	33 (36,3)	91	14 (15,4)	91	OR=3,13 (1,54; 6,38) RD=0,21 (0,09; 0,33)	28 (35,4)	79	9 (11,4)	79	OR=4,27 (1,86; 9,82) RD=0,24 (0,11; 0,37)	OR=0,73 (0,25; 2,19) RD=-0,03 (-0,21; 0,15)	NIE
	Inna niż biała	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	Pełno OR=Nieosiągalne do obliczenia RD=Nieosiągalne do obliczenia	7 (25,9)	27	7 (23,3)	30	OR=1,15 (0,34; 3,84) RD=0,03 (-0,20; 0,25)	OR=Nieosiągalne do obliczenia RD=Nieosiągalne do obliczenia	
Wiek	<40 r.ż.	26 (46,4)	56	7 (13,5)	52	OR=5,57 (2,15; 14,46) RD=0,33 (0,17; 0,49)	32 (36,8)	87	15 (16,9)	89	OR=2,87 (1,42; 5,81) RD=0,20 (0,07; 0,33)	OR=1,94 (0,59; 6,35) RD=0,13 (-0,08; 0,34)	NIE
	≥40 r.ż.	7 (20,0)	35	7 (16,7)	42	OR=1,25 (0,39; 3,99) RD=0,03 (-0,14; 0,21)	3 (15,8)	19	1 (5,0)	20	OR=3,56 (0,34; 37,69) RD=0,11 (-0,08; 0,30)	OR=0,35 (0,03; 4,85) RD=-0,08 (-0,34; 0,18)	
Masa ciała*	<70 kg	12 (33,3)	36	5 (14,3)	35	OR=3,00 (0,93; 9,70) RD=0,19 (-0,002; 0,38)	13 (32,5)	40	3 (6,7)	45	OR=6,74 (1,76; 25,88) RD=0,26 (0,10; 0,42)	OR=0,45 (0,07; 2,65) RD=-0,07 (-0,32; 0,18)	NIE
	≥70 kg	21 (38,2)	55	9 (15,3)	59	OR=3,43 (1,40; 8,39) RD=0,23 (0,07; 0,39)	22 (33,3)	66	13 (20,3)	64	OR=1,96 (0,89; 4,35) RD=0,13 (-0,02; 0,28)	OR=1,75 (0,53; 5,79) RD=0,10 (-0,12; 0,32)	
Stężenie CRP	Prawi-	17	62	10	57	OR=1,78 (0,74; 4,29)	12	58	8	64	OR=1,83 (0,69; 4,85)	OR=0,97 (0,26; 3,61)	NIE



Podgrupa		ABILITY-1						Dougados 2014						Wynik porównania pośredniego		IS
		ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)				
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
	dłowe	(27,4)		(17,5)		RD=0,10 (-0,05; 0,25)	(20,7)		(12,5)		RD=0,08 (-0,05; 0,21)	RD=0,02 (-0,18; 0,22)	NIE			
	Nieprawi- dłowe	16 (55,2)	29	4 (10,8)	37	OR=10,15 (2,85; 36,15) RD=0,44 (0,24; 0,65)	23 (47,9)	48	8 (18,2)	44	OR=4,14 (1,60; 10,73) RD=0,30 (0,12; 0,48)	OR=2,45 (0,50; 11,99) RD=0,14 (-0,13; 0,41)				
Stężenie hs- CRP*	Prawi- dłowe	12 (24,5)	49	9 (19,6)	46	OR=1,33 (0,50; 3,54) RD=0,05 (-0,12; 0,22)	12 (20,7)	58	8 (12,5)	64	OR=1,83 (0,69; 4,85) RD=0,08 (-0,05; 0,21)	OR=0,73 (0,18; 2,89) RD=-0,03 (-0,24; 0,18)	NIE			
	Nieprawi- dłowe	10 (47,6)	21	4 (14,8)	27	OR=5,23 (1,34; 20,45) RD=0,33 (0,08; 0,58)	23 (47,9)	48	8 (18,2)	44	OR=4,14 (1,60; 10,73) RD=0,30 (0,12; 0,48)	OR=1,26 (0,24; 6,66) RD=0,03 (-0,28; 0,34)	NIE			
Obecność HL-B27	Tak	30 (40,0)	75	11 (15,7)	70	OR=3,58 (1,62; 7,90) RD=0,24 (0,10; 0,38)	28 (39,4)	71	11 (13,3)	83	OR=4,26 (1,93; 9,42) RD=0,26 (0,13; 0,40)	OR=0,84 (0,27; 2,58) RD=-0,02 (-0,21; 0,17)	NIE			
	Nie	3 (18,8)	16	3 (12,5)	24	OR=1,62 (0,28; 9,23) RD=0,06 (-0,17; 0,30)	7 (21,2)	33	3 (13,0)	23	OR=1,79 (0,41; 7,83) RD=0,08 (-0,11; 0,28)	OR=0,91 (0,09; 8,91) RD=-0,02 (-0,33; 0,29)	NIE			
DMARD na początku badania*	Tak	8 (47,1)	17	3 (18,8)	16	OR=3,85 (0,80; 18,62) RD=0,28 (-0,02; 0,59)	6 (28,6)	21	2 (9,5)	21	OR=3,80 (0,67; 21,60) RD=0,19 (-0,04; 0,42)	OR=1,01 (0,10; 10,56) RD=0,09 (-0,29; 0,47)	NIE			
	Nie	25 (33,8)	74	11 (14,1)	78	OR=3,11 (1,40; 6,91) RD=0,20 (0,06; 0,33)	29 (34,1)	85	14 (15,9)	88	OR=2,74 (1,32; 5,66) RD=0,18 (0,06; 0,31)	OR=1,14 (0,39; 3,34) RD=0,02 (-0,16; 0,20)	NIE			
Zapalenie stawów krzyżowo- biodrowych na podstawie MRI*	Tak	16 (34,8)	46	7 (16,3)	43	OR=2,74 (1,00; 7,54) RD=0,19 (0,01; 0,36)	29 (33,3)	87	16 (18,4)	87	OR=2,22 (1,10; 4,48) RD=0,15 (0,02; 0,28)	OR=1,23 (0,36; 4,22) RD=0,04 (-0,18; 0,26)	NIE			
	Nie	17 (37,8)	45	7 (13,7)	51	OR=3,82 (1,40; 10,37) RD=0,24 (0,07; 0,41)	6 (31,6)	19	0 (0,0)	22	<i>Peto</i> OR=11,78 (2,12; 65,47) RD=0,32 (0,10; 0,53)	OR=0,32 (0,04; 2,36) RD=-0,08 (-0,35; 0,19)	NIE			
Wynik w	<2	16	56	8	54	OR=2,30 (0,89; 5,94)	5	28	3	31	OR=2,03 (0,44; 9,41)	OR=1,13 (0,19; 6,87)	NIE			

Podgrupa		ABILITY-1					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	IS
		ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
skali SPARCC		(28,6)		(14,8)		RD=0,14 (-0,01; 0,29)	(17,9)		(9,7)		RD=0,08 (-0,09; 0,26)	RD=0,06 (-0,17; 0,29)	
	≥2	17 (48,6)	35	6 (16,2)	37	OR=4,88 (1,63; 14,62) RD=0,32 (0,12; 0,53)	28 (41,8)	67	13 (17,8)	73	OR=3,31 (1,53; 7,17) RD=0,24 (0,09; 0,39)	OR=1,47 (0,39; 5,64) RD=0,08 (-0,17; 0,33)	NIE
IBD w wywiadzie*	Tak	3 (75,0)	4	0 (0,0)	6	<i>Peto</i> OR=24,89 (1,81; 341,52) RD=0,75 (0,31; 1,19)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1	<i>Peto</i> OR=Nieosiągalne do obliczenia RD=0,00 (-0,85; 0,85)	OR=Nieosiągalne do obliczenia RD=0,75 (-0,21; 1,71)	NIE
	Nie	30 (34,5)	87	14 (15,9)	88	OR=2,78 (1,35; 5,73) RD=0,19 (0,06; 0,31)	35 (33,3)	105	16 (14,8)	108	OR=2,88 (1,47; 5,61) RD=0,19 (0,07; 0,30)	OR=0,97 (0,36; 2,59) RD=0,00 (-0,17; 0,17)	NIE
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie*	Tak	6 (50,0)	12	2 (20,0)	10	OR=4,00 (0,59; 27,25) RD=0,30 (-0,08; 0,68)	5 (62,5)	8	0 (0,0)	9	<i>Peto</i> OR=17,00 (2,24; 129,16) RD=0,63 (0,28; 0,97)	OR=0,24 (0,01; 3,83) RD=-0,33 (-0,84; 0,18)	NIE
	Nie	27 (34,2)	79	12 (14,3)	84	OR=3,12 (1,45; 6,71) RD=0,20 (0,07; 0,33)	30 (30,6)	98	16 (16,3)	98	OR=2,26 (1,14; 4,49) RD=0,14 (0,03; 0,26)	OR=1,38 (0,49; 3,86) RD=0,06 (-0,11; 0,23)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

\*dane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu

---

### 6.10.1.2. Odpowiedź według kryteriów ASAS20

Odpowiedź według kryteriów ASAS20 występowała u podobnego odsetka zarówno wśród chorych leczonych adalimumabem, jak i certolizumabem pegol oraz etanerceptem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wynikami dla chorych leczonych adalimumabem a wynikami dla chorych stosujących leczenie z zastosowaniem pozostałych leków.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS20 po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)				RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS				
	ADA		PLC		CERT 200 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS					
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N								
Odpowiedź według kryteriów ASAS20	62 (54,9)	113	35 (29,7)	118	OR=2,87 (1,67; 4,92)	27 (58,7)	46	20 (40,0)	50	OR=2,13 (0,94; 4,82)	OR=1,35 (0,51; 3,59)	NIE				
										RD=0,19 (-0,01; 0,38)	RD=0,10 (-0,19; 0,39)					
									RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS
									CERT 400 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
									n (%)	N	n (%)	N				
									RD=0,29 (0,08; 0,50)	32 (62,7)	51	20 (40,0)	50	OR=2,53 (1,13; 5,63)	OR=1,13 (0,43; 2,99)	NIE
														RD=0,23 (0,04; 0,42)	RD=0,06 (-0,22; 0,34)	
									Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego		IS
									ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)		
									n (%)	N	n (%)	N				
					55 (52,4)	105	39 (36,1)	108	OR=1,95 (1,12; 3,37)	OR=1,47 (0,68; 3,18)	NIE					
									RD=0,16 (0,03; 0,29)	RD=0,13 (-0,12; 0,38)						

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

---

### **6.10.1.3. Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6**

Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 był zbliżony w przypadku porównania adalimumabu i etanerceptu oraz nieznacznie wyższy u chorych leczonych certolizumabem pegol. Należy jednak podkreślić, że nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między adalimumabem oraz etanerceptem i certolizumabem pegol w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.



---

#### **6.10.1.4. Remisja częściowa według kryteriów ASAS**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem i certolizumabem pegol w przypadku remisji częściowej według kryteriów ASAS.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS				
	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	CERT 200 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)						
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N								
Remisja częściowa według kryteriów ASAS*	20 (17,7)	113	5 (4,4)	118	OR=4,48 (1,69; 11,89)	13 (28,3)	46	3 (6,0)	50	OR=6,17 (1,63; 23,38)	OR=0,73 (0,14; 3,78)	NIE					
										RD=0,22 (0,08; 0,37)	RD=-0,09 (-0,26; 0,08)						
											RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	
										Peto OR=3,99 (1,74; 9,11)	CERT 400 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
											n (%)	N	n (%)	N			
										RD=0,13 (0,05; 0,22)	15 (29,4)	51	3 (6,0)	50	OR=6,53 (1,76; 24,28)	OR=0,69 (0,13; 3,52)	NIE
									RD=0,23 (0,09; 0,38)		RD=-0,10 (-0,27; 0,07)						
						Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego						
						ETA		PLC			OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS				
						n (%)	N	n (%)	N								
						26 (24,8)	105	13 (11,9)	109					OR=2,43 (1,17; 5,04)	OR=1,84 (0,55; 6,24)	NIE	
									RD=0,13 (0,03; 0,23)	RD=0,00 (-0,13; 0,13)							

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu



---

### 6.10.2. Odpowiedź według kryteriów BASDAI50

Odpowiedź BASDAI50 występowała u niższego odsetka chorych leczonych adalimumabem oraz u zbliżonego odsetka chorych w grupach leczonych certolizumabem pegol i etanerceptem. Nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie.

**Tabela 21.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)				RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS				
	ADA		PLC		CERT 200 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)						
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N								
Odpowiedź według kryteriów BASDAI50*	43 (38,1)	113	19 (16,1)	118	OR=3,25 (1,74; 6,06)	23 (50,0)	46	8 (16,0)	50	OR=5,25 (2,03; 13,60)	OR=0,62 (0,20; 1,93)	NIE				
										RD=0,34 (0,16; 0,52)	RD=-0,12 (-0,33; 0,09)					
										RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	
										CERT 400 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
										n (%)	N	n (%)	N			
									RD=0,22 (0,11; 0,33)	24 (47,1)	51	8 (16,0)	50	OR=4,67 (1,83; 11,89)	OR=0,70 (0,23; 2,14)	NIE
														RD=0,31 (0,14; 0,48)	RD=-0,09 (-0,29; 0,11)	
										Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	
										ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
										n (%)	N	n (%)	N			
					46 (43,8)	105	26 (23,9)	109	OR=2,49 (1,39; 4,47)	OR=1,31 (0,56; 3,07)	NIE					
									RD=0,20 (0,08; 0,32)	RD=0,02 (-0,14; 0,18)						

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

\*dane z badania Haibel 2008 zostały odczytane z wykresu

---

### 6.10.3. Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS

Porównanie pośrednie znacznej poprawy według kryteriów ASDAS było możliwe jedynie dla adalimumabu i certolizumabu pegol. W odniesieniu do tego punktu końcowe odnotowano istotną statystycznie zmianę na korzyść CERT. Należy jednak podkreślić, że jest to jedyny punkt końcowy, w którym odnotowano znamiennej statystycznie różnicę, a dodatkowo jest to drugorzędowy punkt końcowy. Wynik ten nie wpływa zatem na wnioskowanie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**  
**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1				RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS				
	ADA		PLC		CERT 200 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)						
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N								
Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	17 (18,7)	91	3 (3,2)	94	OR=6,97 (1,97; 24,69)	17 (37,0)	46	0 (0,0)	50	<i>Peto</i> OR=12,30 (4,33; 34,92)	OR=0,57 (0,11; 2,92)	TAK				
										RD=0,37 (0,23; 0,51)	RD=-0,22 (-0,38; -0,06)					
											<b>RAPID-axSpA</b>					<b>Wynik porównania pośredniego</b>
									RD=0,15 (0,07; 0,24)	<b>CERT 400 mg</b>		<b>PLC</b>		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
										n (%)	N	n (%)	N			
										19 (37,3)	51	0 (0,0)	50	<i>Peto</i> OR=11,19 (4,15; 30,21)	OR=0,62 (0,12; 3,11)	TAK
									RD=0,37 (0,24; 0,51)	RD=-0,22 (-0,38; -0,06)						

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

---

#### **6.10.4. Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem i certolizumabem pegol w odniesieniu do liczby chorych, u których odnotowano nieaktywną chorobę według kryteriów ASDAS.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiła nieaktywna choroba według kryteriów ASDAS po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1				RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS					
	ADA		PLC		CERT 200 mg		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)							
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N									
Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS	22 (24,2)	91	4 (4,3)	94	OR=7,17 (2,36; 21,78)	14 (30,4)	46	0 (0,0)	50	<i>Peto</i> OR=11,22 (3,63; 34,69)	OR=0,64 (0,13; 3,11)	NIE					
													RD=0,30 (0,17; 0,44)	RD=-0,10 (-0,27; 0,07)			
											<b>RAPID-axSpA</b>					<b>Wynik porównania pośredniego</b>	
						<b>CERT 400 mg</b>		<b>PLC</b>		<b>OR/RD (95% CI)</b>		<b>OR/RD (95% CI)</b>		NIE			
						n (%)	N	n (%)	N								
						13 (25,5)	51	0 (0,0)	50	<i>Peto</i> OR=9,49 (2,98; 30,25)		OR=0,76 (0,15; 3,76)					
											RD=0,25 (0,13; 0,38)		RD=-0,05 (-0,21; 0,11)				
											<b>Dougados 2014</b>					<b>Wynik porównania pośredniego</b>	
						<b>ETA</b>		<b>PLC</b>		<b>OR/RD (95% CI)</b>		<b>OR/RD (95% CI)</b>		NIE			
						n (%)	N	n (%)	N								
42 (40,0)	105	19 (17,4)	109	OR=3,16 (1,68; 5,93)		OR=2,27 (0,63; 8,14)											
					RD=0,23 (0,11; 0,34)		RD=-0,03 (-0,18; 0,12)										

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

---

### 6.10.5. Aktywność choroby w ocenie chorego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem w odniesieniu do średniej aktywności choroby w ocenie chorego po 12 tygodniach leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 24.**  
**Porównanie pośrednie aktywności choroby w ocenie chorego po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	<i>Haibel 2008</i>					<i>Dougados 2014</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Aktywność choroby w ocenie chorego*	3,9 (2,4)	22	5,5 (2,3)	24	-1,60 (-2,96; -0,24)	3,43 (2,59)	105	4,24 (2,31)	109	-0,81 (-1,47; -0,15)	-0,79 (-2,30; 0,72)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie *EMA 2014* dla etanerceptu



---

### **6.10.6. Aktywność choroby w skali BASDAI**

Średni wynik ogółem w skali BASDAI po 12 tygodniach leczenia był zbliżony w grupie chorych stosujących adalimumab oraz w grupach otrzymujących etanercept oraz certolizumab pegol. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między adalimumabem a pozostałymi lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Porównanie pośrednie wyniku aktywności choroby w skali BASDAI po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	Haibel 2008					RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	IS					
	ADA		PLC		MD (95% CI)	CERT 200 mg		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)						
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N								
Aktywność choroby skali BASDAI*	3,8 (2,5)	22	5,0 (2,4)	24	-1,20 (-2,62; 0,22)	3,7 (2,3)	46	5,3 (2,3)	50	-1,60 (-2,52; -0,68)	0,40 (-1,29; 2,09)	NIE					
											RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	IS
						CERT 400 mg		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)						
						Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			3,7 (2,5)	51	5,3 (2,3)	50	-1,60 (-2,54; -0,66)	0,40 (-1,30; 2,10)
											Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	IS
						ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)						
						Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			3,63 (2,40)	105	4,30 (2,24)	109	-0,67(-1,29; -0,05)	

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

---

### **6.10.7. Poranna sztywność stawów w skali BASDAI**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem w odniesieniu do oceny porannej sztywności stawów na podstawie średniego wyniku w skali BASDAI.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 26.**  
**Porównanie pośrednie porannej sztywności stawów w skali BASDAI**

Punkt końcowy	Haibel 2008					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Poranna sztywność stawów w skali BASDAI*	3,0 (2,4)	22	5,2 (2,6)	24	-2,20 (-3,64; -0,76)	3,59 (2,82)	105	4,43 (2,58)	109	-0,84 (-1,56; -0,12)	-1,36 (-2,97; 0,25)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

---

### **6.10.8. Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**

Średni wynik ogółem w skali BASMI był zbliżony w grupie chorych stosujących adalimumab oraz w grupach otrzymujących etanercept oraz certolizumab pegol po 12 tygodniach. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między adalimumabem a pozostałymi lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego. Należy jednak podkreślić, że wynik dla adalimumabu był dwukrotnie niższy niż wyniki dla etanerceptu i certolizumabu pegol, tj. chorzy leczeni adalimumabem uzyskali znacznie korzystniejszy wynik w tej skali.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 27.**  
**Porównanie pośrednie ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	Haibel 2008					RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	IS	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	CERT 200 mg		PLC		MD (95% CI)			
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		MD (95% CI)		
Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	1,3 (1,4)	22	1,7 (1,5)	24	-0,40 (-1,24; 0,44)	2,5 (1,3)	46	3,2 (1,5)	50	-0,70 (-1,26; -0,14)	0,30 (-0,71; 1,31)	NIE	
						RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego		IS
						CERT 400 mg		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)		
						Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			2,8 (1,6)	51

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

---

### 6.10.9. Sprawność fizyczna w skali BASFI

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem oraz certolizumabem pegol w odniesieniu do średniej oceny sprawności fizycznej na podstawie wyniku w skali BASFI po 12 tygodniach leczenia, a średni wynik w skali BASFI był zbliżony w analizowanych grupach badanych.

Za minimalną istotną klinicznie różnicę uznaje się 7-mm (0,7 punktu) zmianę na skali BASFI (u chorych na ZZSK). Dane te można odnieść do chorych na nr-axSpA, gdyż jest to schorzenie o takiej samej, wysokiej aktywności pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych jak przypadku ZZSK [5]. Średni początkowy wynik w skali BASFI u chorych leczonych adalimumabem w badaniu *Haibel 2008* wynosił 5,4, natomiast wynik końcowy (po 12 tygodniach) wynosił 3,0. W związku z powyższym różnica między wartością początkową i końcową była istotna klinicznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

---

**Tabela 28.**  
**Porównanie pośrednie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	Haibel 2008					RAPID-axSpA					Wynik porównania pośredniego	IS					
	ADA		PLC		MD (95% CI)	CERT 200 mg		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)						
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N								
Sprawność fizyczna w skali BASFI*	3,0 (2,4)	22	4,1 (2,6)	24	-1,10 (-2,54; 0,34)	2,7 (2,6)	46	4,7 (2,5)	50	-2,00 (-3,02; -0,98)	0,90 (-0,86; 2,66)	NIE					
						RAPID-axSpA					CERT 400 mg		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
						Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)	MD (95% CI)						
						3,0 (2,6)	51	4,7 (2,5)	50	-1,70 (-2,69; -0,71)	0,60 (-1,15; 2,35)	NIE					
						Dougados 2014					ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
						Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD (95% CI)	MD (95% CI)						
						2,62 (2,28)	105	2,99 (2,35)	109	-0,37 (-0,99; 0,25)	-0,73 (-2,30; 0,84)	NIE					

GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu



---

## **6.10.10. Nasilenie bólu**

### **6.10.10.1. Nasilenie bólu ogółem**

Średnie nasilenie bólu ogółem po 12 tygodniach leczenia było zbliżone w grupie chorych stosujących adalimumab i w grupie otrzymującej etanercept. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Porównanie pośrednie nasilenia bólu ogółem po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	<i>Haibel 2008</i>					<i>Dougados 2014</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Nasilenie bólu ogółem*	4,4 (2,8)	22	5,8 (2,5)	24	-1,40 (-2,94; 0,14)	3,22 (2,63)	105	4,08 (2,57)	109	-0,86 (-1,56; -0,16)	-0,54 (-2,23; 1,15)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

---

#### **6.10.10.2. Nasilenie bólu nocnego**

Średnie nasilenie bólu nocnego po 12 tygodniach leczenia było zbliżone w grupie chorych stosujących adalimumab oraz w grupie otrzymującej etanercept. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między adalimumabem a etanerceptem w odniesieniu do tego punktu końcowego.

W tabeli poniższej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 30.**  
**Porównanie pośrednie nasilenia bólu nocnego po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	<i>Haibel 2008</i>					<i>Dougados 2014</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Nasilenie bólu nocnego*	4,0 (3,0)	22	5,3 (2,5)	24	-1,30 (-2,90; 0,30)	3,11 (2,79)	105	4,02 (2,74)	109	-0,91 (-1,65; -0,17)	-0,39 (-2,15; 1,37)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

---

### **6.10.11. Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI**

Wartość średniej zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI po 12 tygodniach była zbliżona u chorych leczonych adalimumabem oraz etanerceptem. Dla tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wynikami dla chorych leczonych adalimumabem a wynikami dla chorych leczonych etanerceptem.

Szczegółowe zestawienie danych znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 31.**

**Porównanie pośrednie zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI*	-1,8 (4,51)	85	-0,2 (3,32)	83	-1,60 (-2,80; -0,40)	-2,12 (0,49)	95	-1,16 (0,47)	105	-0,96 (-1,09; -0,83)	-0,64 (-1,85; 0,57)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu i na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

---

## **6.10.12. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI**

Porównanie pośrednie dla średniej zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI po 12 tygodniach było możliwe jedynie dla adalimumabu i etanerceptu. Wartość tej zmiany była zbliżona zarówno u chorych leczonych adalimumabem, jak i etanerceptem. W odniesieniu do tego punktu końcowego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi.

Dodatkowo, przyjmuje się, że zmiana o 2,5 punktu według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego, jest istotna klinicznie [21]. W związku z tym, zarówno w przypadku adalimumabu, jak i etanerceptu zmiana wyniku w porównaniu z wartością początkową była istotna klinicznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie danych.

---

**Tabela 32.**

**Porównanie pośrednie zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	IS
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI	-3,2 (8,34)	84	-0,6 (6,19)	84	-2,60 (-4,82; -0,38)	-3,77 (0,66)	95	-0,84 (0,62)	105	-2,93 (-3,11; -2,75)	0,33 (-1,90; 2,56)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu oraz na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu



---

### 6.10.13. Stężenie hs-CRP

Porównanie pośrednie średniej zmiany stężenia hs-CRP po 12 tygodniach leczenia było możliwe jedynie dla adalimumabu i etanerceptu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi lekami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 33.**  
**Porównanie pośrednie średniej zmiany stężenia hs-CRP po 12 tygodniach**

Punkt końcowy	ABILITY-1					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		MD (95% CI)	ETA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana stężenia hs-CRP* [mg/l]	-4,7 (12,32)	70	-0,30 (6,39)	73	-4,40 (-7,64; -1,16)	-2,98 (11,17)**	105	0,14 (10,70)**	108	-3,12 (-6,06; -0,18)	-1,28 (-5,66; 3,10)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*dane na podstawie *EMA 2012* dla adalimumabu i na podstawie *EMA 2014* dla etanerceptu

\*\*w dokumencie *EMA 2014* podano rozbieżne dane dotyczące wartości w nawiasie (dane te przedstawiono zarówno jako SE, jak i SD), w ramach analizy założono, że jest to wartość SE (analitycy wykonali także obliczenia dla wariantu, w którym przyjęto, że podana wartość jest wartością SD – również w tym przypadku wynik porównania pośredniego nie był istotny statystycznie)

## 6.11. Ocena skuteczności adalimumabu w porównaniu z BSC

Skuteczność adalimumabu w porównaniu z BSC została oceniona na podstawie 2 badań randomizowanych:

- ⊗ *ABILITY-1* (publikacja *van der Heijde 2016, Sieper 2013* i dokument *EMA 2012*);
- ⊗ *Haibel 2008*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach. Dla uproszczenia grupę kontrolną w obu badaniach nazywano PLC (placebo), należy jednak pamiętać, że chorzy z obu grup (badanej i kontrolnej) otrzymywali dodatkowo BSC, a więc wyniki dla PLC należy traktować jako odpowiadające BSC.

### 6.11.1. Jakość życia związana ze stanem zdrowia

#### 6.11.1.1. Wynik kwestionariusza SF-36

Ocena stanu zdrowia (fizycznego i psychicznego) według kwestionariusza SF-36 była zbliżona w grupie chorych leczonych adalimumabem oraz w grupie chorych stosujących PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Wynik kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceniający zdrowie psychiczne i fizyczne)**

Badanie	Punkt końcowy	OBS <sup>79</sup>	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Zdrowie psychiczne	12 tyg.	44,6 (12,7)	22	43,9 (11,8)	24	0,70 (-6,40; 7,80)	NIE
	Zdrowie fizyczne		38,8 (11,8)	22	34,9 (9,6)	24	3,90 (-2,35; 10,15)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

<sup>79</sup> okres obserwacji

Poprawa stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Zmiana w grupie ADA była również istotna klinicznie.

Wyniki analizowano również w zależności od wystąpienia danego punktu końcowego (np. u chorych, u których wystąpiła odpowiedź). Wśród chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 również odnotowano istotną statystycznie różnicę między adalimumabem a placebo (na korzyść ocenianej interwencji). Różnica ta była istotna klinicznie. Dla pozostałych ocenianych podgrup nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między adalimumabem a placebo, jednak odnotowano istotną klinicznie poprawę w podgrupach chorych, u których odnotowano chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS.

Ocenę istotności statystycznej w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność grup.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 (zdrowie fizyczne)**

Badanie	Podgrupa		OB S	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 (zdrowie fizyczne) względem wartości początkowych</b>									
ABILITY-1	Populacja ogólna*		12 tyg.	5,5 (8,98)	91	2,0 (7,04)	93	3,50 (1,17; 5,83)	TAK
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak		13,9 (5,92)	33	8,6 (6,17)	14	5,30 (1,49; 9,11)	TAK
		Nie		0,7 (5,93)	55	0,8 (6,14)	77	-0,10 (-2,18; 1,98)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak		14,1 (7,04)	22	8,0 (6,80)	4	6,10 (-1,18; 13,38)	NIE
		Nie		2,8 (7,31)	66	1,9 (6,42)	84	0,90 (-1,33; 3,13)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak		11,2 (7,00)	34	8,9 (6,24)	12	2,30 (-1,94; 6,54)	NIE
		Nie		1,4 (7,07)	50	1,2 (5,98)	73	0,20 (-2,19; 2,59)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna	Tak		15,6 (7,01)	17	10,6 (6,58)	3	5,00 (-3,16; 13,16)	NIE

Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 2$ pkt)**	Nie		2,7 (6,55)	67	2,0 (6,34)	82	0,70 (-1,38; 2,78)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\*dane na podstawie van der Heijde 2016

### 6.11.1.2. Jakość życia według kwestionariusza EQ-5D

Wynik kwestionariusza EQ-5D po 12 tygodniach leczenia nie różnił się istotnie statystycznie między grupą przyjmującą adalimumab a grupą stosującą PLC.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 36.**  
**Wynik kwestionariusza EQ-5D**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Haibel 2008	Wynik kwestionariusza EQ-5D	12 tyg.	0,78 (0,2)	22	0,72 (0,2)	24	0,06 (-0,06; 0,18)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Poprawa jakości życia według kwestionariusza EQ-5D (wersja brytyjska i amerykańska) względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa (zgodnie z p-wartościami przedstawionymi przez autorów badania) w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Zmiana wyniku w grupie ADA była także istotna klinicznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Średnia zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D względem wartości początkowych*</b>								
ABILITY-1	Wersja brytyjska	12 tyg.	0,10 (b/d)	91	0,0 (b/d)	94	0,10 (b/d)	TAK p=0,037
	Wersja amerykańska		0,10 (b/d)	91	0,0 (b/d)	94	0,10 (b/d)	TAK p=0,038

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.1.3. Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S

Poprawa stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC. Zmiana w grupie ADA jest także istotna klinicznie.

Wyniki analizowano również w zależności od wystąpienia danego punktu końcowego (np. u chorych, u których wystąpiła odpowiedź). W analizowanych podgrupach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między adalimumabem a placebo, jednak odnotowano istotną klinicznie poprawę w porównaniu z wartościami początkowymi w podgrupach chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40, chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS.

Ocenę istotności statystycznej w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność grup.

Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Średnia zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S**

Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S względem wartości początkowych</b>									
ABILITY-1	Populacja ogólna*		12 tyg.	-0,3 (0,49)	91**	-0,1 (0,42)	94***	-0,20 (-0,33; -0,07)	TAK
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40^	Tak		-0,68 (0,34)	33	-0,57 (0,37)	14	-0,11 (-0,34; 0,12)	NIE
		Nie		-0,03 (0,37)	55	-0,06 (0,35)	77	0,03 (-0,10; 0,16)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS^	Tak		-0,67 (0,42)	22	-0,42 (0,42)	4	-0,25 (-0,70; 0,20)	NIE
		Nie		-0,15 (0,41)	66	-0,12 (0,37)	84	-0,03 (-0,16; 0,10)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła istotna	Tak		-0,60 (0,41)	34	-0,65 (0,35)	12	0,05 (-0,19; 0,29)	NIE

Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 1,1$ pkt) <sup>^</sup>	Nie		-0,04 (0,35)	50	-0,06 (0,34)	73	0,02 (-0,10; 0,14)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 2$ pkt) <sup>^</sup>	Tak		-0,87 (0,37)	17	-0,63 (0,40)	3	-0,24 (-0,73; 0,25)	NIE
		Nie		-0,12 (0,33)	67	-0,12 (0,36)	82	0,00 (-0,11; 0,11)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\* według danych przedstawionych w publikacji Sieper 2013 wynik dla N=88 chorych

\*\*\* według danych przedstawionych w publikacji Sieper 2013 wynik dla N=90 chorych

<sup>^</sup>dane na podstawie van der Heijde 2016

#### 6.11.1.4. Ocena upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP SHP

Nieobecność w pracy zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą PLC. Zmiana w grupie ADA była także istotna klinicznie. Również w przypadku upośledzenia aktywności odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC, wskazującą na przewagę adalimumabu. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic w przypadku produktywności i aktywności chorego podczas obecności w pracy oraz upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem, przy czym dla tych punktów końcowych zmiana w porównaniu z wartością początkową w grupie ADA była istotna klinicznie. Oceny dokonano na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP. Istotność statystyczną oceniono jedynie na podstawie p-wartości przedstawionych w badaniu (z powodu braku miar rozrzutu danych w publikacji).

Wyniki analizowano również w zależności od wystąpienia danego punktu końcowego (np. u chorych, u których wystąpiła odpowiedź). Nieobecność w pracy zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą PLC niezależnie od tego, czy odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40 (zmiana w grupie ADA była także istotna klinicznie u chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40). Ponadto istotną statystycznie różnicę dla tego punktu końcowego zaobserwowano w podgrupie z aktywną chorobą według kryteriów ASDAS oraz u chorych, u których nie wystąpiła istotna klinicznie lub znaczna poprawa według kryteriów ASDAS. Oznacza to, że u chorych leczonych adalimumabem, nawet mimo nieosiągnięcia choroby nieaktywnej,

istotnej klinicznie oraz znacznej poprawy według kryteriów ASDAS, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nieobecności w pracy.

Istotne klinicznie zmniejszenie nieobecności pracy w porównaniu z wartością początkową u chorych leczonych adalimumabem odnotowano w podgrupie, u której wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS lub istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS. Ponadto istotną klinicznie zmianę w odniesieniu do tego punktu końcowego odnotowano w grupie leczonej adalimumabem niezależnie od tego, czy odnotowano u chorych znaczną poprawę według kryteriów ASDAS.

W przypadku obecności w pracy, upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem oraz upośledzenia aktywności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a placebo w analizowanych podgrupach, jednak w większości tych podgrup u chorych leczonych adalimumabem odnotowano istotną klinicznie zmianę w porównaniu z wartością początkową.

Ocenę istotności statystycznej w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność grup.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

**Tabela 39.**

**Średnia zmiana oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP**

Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Nieobecność w pracy</b>									
ABILITY-1	Populacja ogólna*		12 tyg.	-7,2 (b/d)	91	2,3 (b/d)	94	-9,50 (b/d)	TAK p=0,005
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak		-9,1 (5,63)	33	4,9 (26,04)	14	-14,00 (-27,77; -0,23)	TAK
		Nie		-5,7 (6,30)	55	1,7 (27,38)	77	-7,40 (-13,74; -1,06)	TAK
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak		-9,2 (5,63)	22	-8,0 (28,00)	4	-1,20 (-28,74; 26,34)	NIE
		Nie		-6,4 (6,50)	66	2,8 (27,50)	84	-9,20 (-15,29; -3,11)	TAK
	Chorzy, u których wystąpiła istotna	Tak		-9,6 (5,83)	34	-3,5 (22,52)	12	-6,10 (-18,99; 6,79)	NIE



Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
	klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 1,1$ pkt)**		Nie	-5,8 (6,36)	50	0,9 (22,21)	73	-6,70 (-12,09; -1,31)	TAK	
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 2$ pkt)**		Tak	-9,5 (6,60)	17	-7,7 (19,05)	3	-1,80 (-23,58; 19,98)	NIE	
			Nie	-7,0 (6,55)	67	0,7 (21,73)	82	-7,70 (-12,66; -2,74)	TAK	
<b>Obecność w pracy</b>										
ABILITY-1	Populacja ogólna*		12 tyg.	-12,3 (b/d)	91	-5,8 (b/d)	94	-6,50 (b/d)	NIE p=0,070	
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**			Tak	-25,4 (25,85)	33	-20,5 (28,77)	14	-4,90 (-22,36; 12,56)	NIE
				Nie	-1,4 (30,41)	55	-3,1 (28,61)	77	1,70 (-8,57; 11,97)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**			Tak	-25,7 (29,55)	22	-31,0 (29,20)	4	5,30 (-25,87; 36,47)	NIE
				Nie	-7,5 (30,87)	66	-6,0 (26,58)	84	-1,50 (-10,87; 7,87)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 1,1$ pkt)**			Tak	-22,4 (29,74)	34	-25,5 (28,41)	12	3,10 (-15,83; 22,03)	NIE
				Nie	-4,7 (31,82)	50	-4,2 (26,49)	73	-0,50 (-11,21; 10,21)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 2$ pkt)**			Tak	-28,3 (31,75)	17	-17,3 (25,98)	3	-11,00 (-44,05; 22,05)	NIE
				Nie	-8,5 (31,10)	67	-6,4 (28,07)	82	-2,10 (-11,71; 7,51)	NIE
<b>Upośledzenie możliwości wykonywania pracy ogółem</b>										
ABILITY-1	Populacja ogólna*		12 tyg.	-12,1 (b/d)	91	-5,7 (b/d)	94	-6,40 (b/d)	NIE p=0,122	
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**			Tak	-26,8 (27,17)	33	-16,4 (32,18)	14	-10,40 (-29,64; 8,84)	NIE
				Nie	-1,1 (30,26)	55	-3,5 (33,96)	77	2,40 (-8,62; 13,42)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**			Tak	-29,5 (27,67)	22	-33,3 (31,80)	4	3,80 (-29,44; 37,04)	NIE
				Nie	-5,1 (30,06)	66	-5,9 (31,16)	84	0,80 (-9,05; 10,65)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS ( $\geq 1,1$ pkt)**			Tak	-25,1 (28,57)	34	-26,1 (29,10)	12	1,00 (-18,06; 20,06)	NIE
				Nie	-1,7 (31,11)	50	-5,4 (29,05)	73	3,70 (-7,20; 14,60)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna			Tak	-30,4 (32,57)	17	-20,8 (26,67)	3	-9,60 (-43,52; 24,32)	NIE

Badanie	Podgrupa		OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**		Nie	-7,8 (31,10)	67	-7,7 (30,79)	82	-0,10 (-10,09; 9,89)	NIE
<b>Upośledzenie aktywności</b>									
<b>ABILITY-1</b>	Populacja ogólna*		12 tyg.	-14,9 (b/d)	91	-3,6 (b/d)	94	-11,30 (b/d)	TAK p=0,002
	Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**	Tak		-33,8 (19,30)	33	-31,8 (21,14)	14	-2,00 (-14,88; 10,88)	NIE
		Nie		-4,2 (19,36)	55	1,2 (20,45)	77	-5,40 (-12,26; 1,46)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS**	Tak		-35,2 (20,64)	22	-40,2 (25,40)	4	5,00 (-21,34; 31,34)	NIE
		Nie		-8,7 (21,12)	66	-2,6 (22,0)	84	-6,10 (-13,04; 0,84)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS (≥1,1 pkt)**	Tak		-29,5 (19,83)	34	-33,7 (19,40)	12	4,20 (-8,64; 17,04)	NIE
		Nie		-5,6 (19,80)	50	0,8 (19,65)	73	-6,40 (-13,50; 0,70)	NIE
	Chorzy, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS (≥ 2 pkt)**	Tak		-36,2 (20,62)	17	-33,2 (22,34)	3	-3,00 (-30,11; 24,11)	NIE
		Nie		-10,1 (20,46)	67	-3,2 (22,64)	82	-6,90 (-13,83; 0,03)	NIE
	<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\*dane na podstawie van der Heijde 2016

### 6.11.1.5. Zaawansowanie objawów choroby akceptowalne przez chorego według kryteriów PASS

Chorzy w badaniu *ABILITY-1* oceniali akceptowalność zaawansowania objawów ax-SpA według kryteriów PASS. W grupie leczonej adalimumabem 28,4% chorych oceniło stan zaawansowania objawów choroby jako akceptowalny. Dla porównania, taką samą ocenę w grupie PLC wydało jedynie 16,5% chorych. Zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**

**Odsetek chorych, u których odnotowano akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ABILITY-1	Akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS*	12 tyg.	b/d (28,4)	b/d	b/d (16,5)	b/d	n/o	n/o	NIE p=0,056
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.1.6. Ocena zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS

Zaburzenia snu oceniano na podstawie skali MOS-SS. Istotną statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC odnotowano jedynie w odniesieniu do ilości snu (w grupie otrzymującej adalimumab nastąpiła poprawa w tym zakresie). W przypadku pozostałych pytań w skali MOS-SS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Istotność statystyczną oceniono jedynie na podstawie p-wartości przedstawionych w badaniu.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 41.**

**Średnia zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS względem wartości początkowych*</b>								
ABILITY-1	Zaburzenia snu	12 tyg.	-7,2 (b/d)	91	-4,3 (b/d)	94	-2,90 (b/d)	NIE p=0,185
	Senność w ciągu dnia		-4,8 (b/d)	91	-1,7 (b/d)	94	-3,10 (b/d)	NIE p=0,346
	Wystarczająca ilość snu		4,8 (b/d)	91	5,8 (b/d)	94	-1,00 (b/d)	NIE p=0,934
	Przebudzenie z powodu duszności lub bólu głowy		2,2 (b/d)	91	-2,8 (b/d)	94	5,00 (b/d)	NIE p=0,134
	Chrapanie		0,4 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	1,50 (b/d)	NIE p=0,808
	Ilość snu		0,3 (b/d)	91	-0,3 (b/d)	94	0,60 (b/d)	TAK p=0,004
	Zaburzenia snu (indeks 6)		-4,3 (b/d)	91	-4,0 (b/d)	94	-0,30 (b/d)	NIE p=0,728

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Zaburzenia snu (indeks 9)		-5,2 (b/d)	91	-4,2 (b/d)	94	-1,0 (b/d)	NIE p=0,59
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

## 6.11.2. Odpowiedź według kryteriów ASAS

### 6.11.2.1. Odpowiedź według kryteriów ASAS20

Odpowiedź według kryteriów ASAS20 odnotowano u większego odsetka chorych w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie otrzymującej PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

**Tabela 42.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS20**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)</i>	Odpowiedź według kryteriów ASAS20	12 tyg.	62 (54,9)	113	35 (29,7)	118	2,87 (1,67; 4,92)	0,29 (0,08; 0,50)	4 (2; 13)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 6.11.2.2. Odpowiedź według kryteriów ASAS40

Odpowiedź według kryteriów ASAS40 po 12 tygodniach leczenia odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie stosującej adalimumab niż w grupie otrzymującej PLC, zarówno w przypadku pełnej analizy, jak i populacji ITT oraz PP.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

**Tabela 43.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40**

Badanie	Podgrupa	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź według kryteriów ASAS40</b>										
<i>ABILITY-1* i Haibel 2008 (metaanaliza)</i>	Pełna analiza	12 tyg.	45 (39,8)	113	17 (14,4)	118	3,92 (2,08; 7,39)	0,29 (0,09; 0,48)	4 (3; 12)	TAK
<i>ABILITY-1*</i>	Populacja ITT		33 (34,7)	95	14 (14,4)	97	3,16 (1,56; 6,40)	0,20 (0,08; 0,32)	5 (4; 13)	TAK
	Populacja PP		28 (35,9)	78	11 (14,1)	78	3,41 (1,55; 7,50)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*dane na podstawie EMA 2012

Odpowiedź według kryteriów ASAS40 oceniano również w podgrupach. Istotną statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC odnotowano w następujących podgrupach: mężczyźni, rasa biała, wiek <40 r.ż., masa ciała ≥70 kg, czas trwania objawów <5 lat, nieprawidłowe stężenie CRP oraz hs-CRP, obecność HLA-B27, brak stosowania DMARD na początku badania, wynik w skali SPARCC ≥2, nieobecność zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie oraz w podgrupie chorych z wynikiem ≥2 w skali SPARCC (dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa) lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji. Znamienne statystycznie różnicę zaobserwowano także niezależnie od stosowania NLPZ na początku badania, obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI oraz IBD w wywiadzie. W tych podgrupach odpowiedź według kryteriów ASAS40 występowała znamienne statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. W pozostałych podgrupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

**Tabela 44.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 w podgrupach**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
ABILITY-1	Odpowiedź według kryteriów ASAS40	12 tyg.	Płeć*	Mężczyźni	23 (52,3)	44	8 (20,0)	40	4,38 (1,65; 11,61)	0,32 (0,13; 0,52)	4 (2; 8)	TAK
				Kobiety	10 (21,3)	47	6 (11,1)	54	2,16 (0,72; 6,49)	0,10 (-0,04; 0,25)	n/d	NIE
			Rasa*	Biała	33 (36,3)	91	14 (15,4)	91	3,13 (1,54; 6,38)	0,21 (0,09; 0,33)	5 (4; 12)	TAK
				Inna niż biała	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/o
			Wiek	<40 r.ż.	26 (46,4)	56	7 (13,5)	52	5,57 (2,15; 14,46)	0,33 (0,17; 0,49)	4 (3; 6)	TAK
				≥40 r.ż.	7 (20,0)	35	7 (16,7)	42	1,25 (0,39; 3,99)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
				40-65 r.ż.*	7 (21,2)	33	7 (16,7)	42	1,35 (0,42; 4,31)	0,05 (-0,13; 0,22)	n/d	NIE
				>65 r.ż.*	0 (0,0)	2	0 (0,0)	0	Nieemożliwe do obliczenia	Nieemożliwe do obliczenia	n/d	n/o
			Masa ciała*	<70 kg	12 (33,3)	36	5 (14,3)	35	3,00 (0,93; 9,70)	0,19 (-0,002; 0,38)	n/d	NIE
				≥70 kg	21 (38,2)	55	9 (15,3)	59	3,43 (1,40; 8,39)	0,23 (0,07; 0,39)	5 (3; 15)	TAK
			Czas trwania objawów	<5 lat	16 (48,5)	33	2 (5,9)	34	15,06 (3,09; 73,35)	0,43 (0,24; 0,61)	3 (2; 5)	TAK
				≥5 lat	17 (30,9)	55	11 (19,6)	56	1,83 (0,76; 4,38)	0,11 (-0,05; 0,27)	n/d	NIE
			Stężenie CRP	Prawidłowe	17 (27,4)	62	10 (17,5)	57	1,78 (0,74; 4,29)	0,10 (-0,05; 0,25)	n/d	NIE
				Nieprawidłowe	16 (55,2)	29	4 (10,8)	37	10,15 (2,85; 36,15)	0,44 (0,24; 0,65)	3 (2; 5)	TAK
			Stężenie hs-CRP*	Prawidłowe	12 (24,5)	49	9 (19,6)	46	1,33 (0,50; 3,54)	0,05 (-0,12; 0,22)	n/d	NIE
				Nieprawidłowe	10 (47,6)	21	4 (14,8)	27	5,23 (1,34; 20,45)	0,33 (0,08; 0,58)	4 (2; 13)	TAK
			Obecność HLA-B27**	Tak	30 (40,0)	75	11 (15,7)	70	3,58 (1,62; 7,90)	0,24 (0,10; 0,38)	5 (3; 10)	TAK
				Nie	3 (18,8)	16	3 (12,5)	24	1,62 (0,28; 9,23)	0,06 (-0,17; 0,30)	n/d	NIE
			DMARD na	Tak	8 (47,1)	17	3 (18,8)	16	3,85 (0,80; 18,62)	0,28 (-0,02; 0,59)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
			początku badania*	Nie	25 (33,8)	74	11 (14,1)	78	3,11 (1,40; 6,91)	0,20 (0,06; 0,33)	5 (4; 17)	TAK
			NLPZ na początku badania*	Tak	28 (38,9)	72	14 (19,2)	73	2,68 (1,27; 5,68)	0,20 (0,05; 0,34)	5 (3; 20)	TAK
				Nie	5 (26,3)	19	0 (0,0)	21	10,44 (1,64; 66,60)	0,26 (0,06; 0,47)	4 (3; 17)	TAK
			Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI*	Tak	16 (34,8)	46	7 (16,3)	43	2,74 (1,00; 7,54)	0,19 (0,01; 0,36)	6 (3; 100)	TAK
				Nie	17 (37,8)	45	7 (13,7)	51	3,82 (1,40; 10,37)	0,24 (0,07; 0,41)	5 (3; 15)	TAK
			Wynik w skali SPARCC	<2	16 (28,6)	56	8 (14,8)	54	2,30 (0,89; 5,94)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
				≥2	17 (48,6)	35	6 (16,2)	37	4,88 (1,63; 14,62)	0,32 (0,12; 0,53)	4 (2; 9)	TAK
			IBD w wywiadzie*	Tak	3 (75,0)	4	0 (0,0)	6	24,89 (1,81; 341,52)	0,75 (0,31; 1,19)	2 (1; 4)	TAK
				Nie	30 (34,5)	87	14 (15,9)	88	2,78 (1,35; 5,73)	0,19 (0,06; 0,31)	6 (4; 17)	TAK
			Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie*	Tak	6 (50,0)	12	2 (20,0)	10	4,00 (0,59; 27,25)	0,30 (-0,08; 0,68)	n/d	NIE
				Nie	27 (34,2)	79	12 (14,3)	84	3,12 (1,45; 6,71)	0,20 (0,07; 0,33)	5 (4; 15)	TAK
			Wynikiem ≥2 w skali SPARCC <sup>^</sup> lub nieprawidłowe stężenie CRP w chwili kwalifikacji		28 (40,6)	69	10 (13,7)	73	4,30 (1,89; 9,79)	0,27 (0,13; 0,41)	4 (3; 8)	TAK
			Brak zajęcia stawów <sup>^</sup> na podstawie badania MRI oraz prawidłowe stężeniem CRP w chwili kwalifikacji		5 (22,7)	22	4 (20,0)	20	1,18 (0,27; 5,18)	0,03 (-0,22; 0,28)	n/d	NIE

\* dane na podstawie EMA 2012

\*\* w danych przedstawionych w publikacji EMA 2012 wyodrębniono dodatkowo podgrupę o niejednoznacznej obecności HLA-B27 (n=4 chorych w grupie ADA i n=8 chorych w grupie PLC), nie wpłynęło to jednak na zmianę wyników istotności statystycznej dla różnic między podgrupami chorych z obecnym i nieobecnym HLA-B27

<sup>^</sup> dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa

### 6.11.2.3. Odpowiedź według kryteriów ASAS50

Odpowiedź według kryteriów ASAS50 występowała istotnie statystycznie częściej (zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu) w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie otrzymującej PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 45.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS50**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ABILITY-1</i>	Odpowiedź według kryteriów ASAS50*	12 tyg.	b/d (31,8)	b/d	b/d (9,9)	b/d	n/o	n/o	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.2.4. Odpowiedź według kryteriów ASAS70

W grupie leczonej adalimumabem odpowiedź według kryteriów ASAS50 występowała znamienne statystycznie częściej niż w grupie stosującej PLC, zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS70**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ABILITY-1</i>	Odpowiedź według kryteriów ASAS70*	12 tyg.	b/d (15,9)	b/d	b/d (4,4)	b/d	n/o	n/o	TAK p=0,010
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.2.5. Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6

Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.



W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 47.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS5/6**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1	Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6	12 tyg.	28 (30,8)	91	6 (6,4)	94	6,52 (2,55; 16,67)	0,24 (0,14; 0,35)	5 (3; 8)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 6.11.2.6. Remisja częściowa według kryteriów ASAS

Chorzy w grupie leczonej adalimumabem znamienne statystycznie częściej uzyskiwali remisję częściową według kryteriów ASAS w porównaniu do grupy PLC.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 48.**  
**Odsetek chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)	Remisja częściowa według kryteriów ASAS	12 tyg.	20 (17,7)	113	5 (4,4)	118	4,48 (1,69; 11,89) <i>Peto</i> OR=3,99 (1,74; 9,11)	0,13 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 6.11.3. Aktywność choroby według kryteriów ASDAS

Aktywność choroby oceniano według kryteriów ASDAS. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano w przypadku choroby nieaktywnej (obliczenia analityków) oraz choroby o bardzo wysokiej aktywności (zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu). W odniesieniu do umiarkowanej oraz wysokiej aktywności choroby nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 49.**

**Odsetek chorych, u których odnotowano aktywność choroby według kryteriów ASDAS**

Badanie	Punkt końcowy		OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1	Aktywność choroby według kryteriów ASDAS	Choroba nieaktywna	12 tyg.	22 (24,2)	91	4 (4,3)	94	7,17 (2,36; 21,78)	0,20 (0,10; 0,30)	5 (4; 10)	TAK
		Umiarkowana*		b/d (22,7)	b/d	b/d (17,0)	b/d	n/o	n/o	n/d	NIE p=0,345
		Wysoka*		b/d (46,6)	b/d	b/d (43,2)	b/d	n/o	n/o	n/d	NIE p=0,649
		Bardzo wysoka*		b/d (5,7)	b/d	b/d (35,2)	b/d	n/o	n/o	n/d	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

\*dane na podstawie EMA 2012

Zmiana wyniku według kryteriów ASDAS oceniających aktywność choroby w porównaniu z wartością początkową była istotnie statystycznie większa (zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania) w grupie leczonej ADA niż w grupie stosującej PLC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**

**Średnia zmiana wyniku według kryteriów ASDAS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana wyniku według kryteriów ASDAS względem wartości początkowych	12 tyg.	-1,0 (b/d)	87	-0,3 (b/d)	91	-0,7 (b/d)	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Istotną klinicznie poprawę wyniku według kryteriów ASDAS odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z grupą stosującą PLC.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 51.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ABILITY-1</i>	Istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS	12 tyg.	34 (37,4)	91	12 (12,8)	94	4,08 (1,95; 8,54)	0,25 (0,13; 0,37)	4 (3; 8)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

W grupie przyjmującej adalimumab znamienne statystycznie częściej występowała znaczna poprawa według kryteriów ASDAS niż w grupie stosującej PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 52.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ABILITY-1</i>	Znaczna poprawa według kryteriów ASDAS	12 tyg.	17 (18,7)	91	3 (3,2)	94	6,97 (1,97; 24,69)	0,15 (0,07; 0,24)	7 (5; 15)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

#### 6.11.4. Aktywność choroby w ocenie badacza lub chorego

##### 6.11.4.1. Aktywność choroby w ocenie badacza

Zgodnie z oceną badacza aktywność choroby po 12 tygodniach była niższa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie otrzymującej PLC. W badaniu podano, że różnica między grupami była istotna statystycznie, jednak na podstawie obliczeń analityków nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy (przy czym przedział ufności znajdował się na granicy istotności statystycznej).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**  
**Aktywność choroby w ocenie badacza**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Aktywność choroby w ocenie badacza	12 tyg.	3,7 (2,6)	22	5,0 (1,9)	24	-1,30 (-2,63; 0,03)	NIE*
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w badaniu podano, że wynik jest istotny statystycznie (p-wartość=0,026)

Według oceny badacza aktywność choroby, w porównaniu z wartością początkową, zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu, była znamienne statystycznie niższa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie leczonej PLC.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 54.**  
**Średnia zmiana aktywności choroby w ocenie badacza**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana aktywności choroby w ocenie badacza względem wartości początkowych*	12 tyg.	-21,7 (b/d)	91	-13,4 (b/d)	94	-8,30 (b/d)	TAK p=0,024
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

#### 6.11.4.2. Aktywność choroby w ocenie chorego

Aktywność choroby po 12 tygodniach w ocenie chorych była znamienne statystycznie niższa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC.

Szczegółowe zestawienie zamieszczono poniżej.

**Tabela 55.**  
**Aktywność choroby w ocenie chorego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Aktywność choroby w ocenie chorego	12 tyg.	3,9 (2,4)	22	5,5 (2,3)	24	-1,60 (-2,96; -0,24)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana aktywności choroby w ocenie chorego (w porównaniu z wartością początkową) była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC, co oznacza, że jej aktywność była niższa w grupie ADA. Istotność statystyczną oceniono na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 56.**

**Średnia zmiana aktywności choroby w ocenie chorego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana aktywności choroby w ocenie chorego względem wartości początkowych	12 tyg.	-2,2 (b/d)	91	-0,9 (b/d)	94	-1,30 (b/d)	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 6.11.5. Wynik w skali BASDAI

#### 6.11.5.1. Odpowiedź według kryteriów BASDAI50

Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą stosującą PLC.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 57.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów BASDAI50**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)</i>	Odpowiedź według kryteriów BASDAI50	12 tyg.	43 (38,1)	113	19 (16,1)	118	3,25 (1,74; 6,06)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*dane z badania *Haibel 2008* zostały odczytane z wykresu

### 6.11.5.2. Poranna sztywność stawów w skali BASDAI

Wynik dotyczący porannej sztywności stawów w skali BASDAI po 12 tygodniach był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC. Zmiana w porównaniu z wartością początkową (5,8) w grupie ADA była także istotna klinicznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 58.**  
**Poranna sztywność stawów w skali BASDAI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Poranna sztywność stawów w skali BASDAI	12 tyg.	3,0 (2,4)	22	5,2 (2,6)	24	-2,20 (-3,64; -0,76)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 6.11.5.3. Aktywność choroby w skali BASDAI

Aktywność choroby w skali BASDAI po 12 tygodniach była niższa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie stosującej PLC, jednak nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między tymi grupami.

Średni początkowy wynik w skali BASDAI u chorych leczonych adalimumabem w badaniu *Haibel 2008* wynosił 6,5. Przyjmując, że minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorego na ZZSK wynosi 10 mm (czyli jeden punkt w skali BASDAI) [37], można założyć, że skoro wynik po 12 tygodniach wynosił 3,8, zmiana ta była istotna klinicznie. Mimo że dane te dotyczą chorych na ZZSK, można odnieść je do wyników dla chorych na nr-axSpA, gdyż obie grupy chorych mają tak samo wysoką aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [5].

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 59.**  
**Aktywność choroby w skali BASDAI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Aktywność choroby skali BASDAI	12 tyg.	3,8 (2,5)	22	5,0 (2,4)	24	-1,20 (-2,62; 0,22)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana aktywności choroby w skali BASDAI po 12 tygodniach była znamienne statystycznie większa w grupie stosującej adalimumab niż w grupie PLC. Istotność statystyczną oceniono na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania.

Przyjmując, że minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorego na ZZSK wynosi 10 mm (czyli jeden punkt w skali BASDAI), należy przypuszczać, że zmiana ta była istotna klinicznie. Mimo że dane te dotyczą chorych na ZZSK, można odnieść je do wyników dla chorych na nr-axSpA, gdyż obie grupy chorych mają tak samo wysoką aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [5].

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

**Tabela 60.**  
**Średnia zmiana aktywności choroby w skali BASDAI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana aktywności choroby w skali BASDAI względem wartości początkowych	12 tyg.	-1,9 (b/d)	91	-1,0 (b/d)	94	-0,90 (b/d)	TAK p=0,004
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

#### 6.11.5.4. Zmiana oceny zapalenia/porannej sztywności stawów w skali BASDAI

Stan zapalny oraz poranna sztywność stawów uległy istotnie statystycznie większej zmianie w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC po 12 tygodniach, w porównaniu z wartościami początkowymi. Istotność statystyczną oceniono na podstawie p-wartości podanej przez autorów badania.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 61.**

**Średnia zmiana oceny stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana oceny stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI względem wartości początkowych	12 tyg.	-2,2 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	-1,10 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 6.11.6. Ocena stanu stawów

#### 6.11.6.1. Liczba obrzękniętych stawów

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupą ADA a grupą PLC w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów po 12 tygodniach leczenia.

Poniżej znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 62.**

**Liczba obrzękniętych stawów**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Liczba obrzękniętych stawów*	12 tyg.	0,3 (0,7)	22	0,2 (0,7)	24	0,10 (-0,30; 0,50)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

\* z uwagi na możliwość wystąpienia błędu systematycznego z analizy wykluczono 5% najwyższych i najniższych wartości

#### 6.11.6.2. Zmiana liczby obrzękniętych stawów

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną adalimumabem a grupą PLC w odniesieniu do zmiany liczby obrzękniętych stawów w porównaniu z wartością początkową. Istotność statystyczną oceniono na podstawie p-wartości wskazanej w badaniu.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.



**Tabela 63.**  
**Średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana liczby obrzękniętych stawów względem wartości początkowych*	12 tyg.	-0,3 (b/d)	91	-0,2 (b/d)	94	-0,10 (b/d)	NIE p=0,754
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.6.3. Liczba tkliwych stawów

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania) między grupą ADA a grupą PLC w odniesieniu do liczby tkliwych stawów po 12 tygodniach leczenia.

Poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 64.**  
**Średnia zmiana liczby tkliwych stawów**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana liczby tkliwych stawów względem wartości początkowych*	12 tyg.	-1,0 (b/d)	91	-0,6 (b/d)	94	-0,40 (b/d)	NIE p=0,730
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.6.4. Liczba palców kielbaskowatych

Po 12 tygodniach leczenia nie odnotowano znamienych statystycznie różnic (na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania) między grupą ADA a grupą PLC w odniesieniu do liczby palców kielbaskowatych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 65.**  
**Średnia zmiana liczby palców kielbaskowatych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana liczby palców kielbaskowatych względem wartości początkowych*	12 tyg.	-0,044 (b/d)	91	-0,054 (b/d)	94	0,01 (b/d)	NIE p=0,492
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.7. Zajęcie klatki piersiowej

Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej w porównaniu z wartością początkową była jednakowa w grupie ADA oraz w grupie PLC. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (autorzy badania wskazali, że p-wartość dla tego porównania wynosiła 0,585).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 66.**  
**Średnia zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej względem wartości początkowych*	12 tyg.	0,3 (b/d)	91	0,3 (b/d)	94	0,00 (b/d)	NIE p=0,585
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.8. Zapalenie przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną adalimumabem oraz grupą stosującą PLC, w odniesieniu do wyniku według kryteriów MASES.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**  
**Wynik według kryteriów MASES**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Wynik według kryteriów MASES	12 tyg.	2,5 (3,5)	22	2,8 (3,4)	24	-0,30 (-2,30; 1,70)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES względem wartości początkowych była zbliżona w grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie PLC. Na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania można stwierdzić, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 68.**  
**Średnia zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES względem wartości początkowych	12 tyg.	-0,6 (b/d)	91	-0,8 (b/d)	93	0,20 (b/d)	NIE p=0,962
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 6.11.9. Zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągną podeszwowego

Odsetek chorych, u których odnotowano zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągną podeszwowego, był zbliżony w grupie stosującej adalimumab oraz w grupie otrzymującej PLC. Zgodnie z p-wartością podaną przez autorów badania nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 69.**

**Odsetek chorych, u których odnotowano zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągna podeszwowego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ABILITY-1</i>	Zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągna podeszwowego*	12 tyg.	b/d (19,8)	b/d	b/d (16,1)	b/d	n/o	n/o	NIE p=0,519
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.10. Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI

Wynik w skali BASMI oceniającej ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych po 12 tygodniach był zbliżony w grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie przyjmującej PLC. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między tymi grupami.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 70.**

**Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI	12 tyg.	1,3 (1,4)	22	1,7 (1,5)	24	-0,40 (-1,24; 0,44)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI względem wartości początkowych była zbliżona w grupie ADA oraz w grupie PLC (zarówno w przypadku wyniku liniowego, jak i w skali BASMI-2). Zgodnie z p-wartościami wskazanymi w badaniu, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 71.**

**Średnia zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wynik liniowy</b>								
ABILITY-1	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI względem wartości początkowych	12 tyg.	-0,1 (b/d)	90	-0,1 (b/d)	93	0,00 (b/d)	NIE p=0,828
<b>Wynik BASMI-2</b>								
ABILITY-1	Zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI-2 względem wartości początkowych*	12 tyg.	-0,0 (b/d)	91	0,1 (b/d)	94	n/o	NIE p=0,573
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.11. Sprawność fizyczna w skali BASFI

Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) u chorych z wynikiem początkowym ≥2 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej adalimumabem niż w grupie PLC.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 72.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) wśród chorych z wynikiem początkowym ≥2**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	Podgrupa	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1	Poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2)	12 tyg.	Chorzy z wynikiem początkowym ≥2	25 (33,3)	75	9 (11,4)	79	3,89 (1,67; 9,04)	0,22 (0,09; 0,35)	5 (3; 12)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>											

Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI była zbliżona w grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie PLC. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 73.**  
**Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Sprawność fizyczna w skali BASFI	12 tyg.	3,0 (2,4)	22	4,1 (2,6)	24	-1,10 (-2,54; 0,34)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI względem wartości początkowych była większa w grupie ADA niż w grupie PLC, jednak zgodnie z p-wartością wskazaną przez autorów badania, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Można jednak przyjąć, że zmiana w grupie ADA w porównaniu z wartością początkową była istotna klinicznie.

W poniższej tabeli przedstawiono się szczegółowe dane.

**Tabela 74.**  
**Średnia zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI względem wartości początkowych	12 tyg.	-1,1 (b/d)	90	-0,6 (b/d)	94	-0,50 (b/d)	NIE p=0,053
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

## 6.11.12. Liczba wizyt lekarskich

### 6.11.12.1. Odsetek chorych, u których konieczna była wizyta lekarska

W grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie stosującej PLC liczba wizyt lekarskich (od czasu ostatniej wizyty przeprowadzonej w ramach badania) była zbliżona. W odniesieniu do tego punktu końcowego nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 75.**

**Odsetek chorych, u których konieczna była wizyta lekarska w związku z axSpA (rozpatrywano od czasu ostatniej wizyty)**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ABILITY-1</i>	Odsetek chorych u których konieczna była wizyta lekarska*	12 tyg.	b/d (13,3)	b/d	b/d (14,1)	b/d	n/o	n/o	NIE p=0,657
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.12.2. Średnia liczba wizyt lekarskich

W grupie stosującej adalimumab średnia liczba wizyt lekarskich była niższa niż w grupie otrzymującej PLC. Na podstawie zidentyfikowanych danych nie było jednak możliwe określenie, czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 76.**

**Średnia liczba wizyt lekarskich**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Liczba wizyt lekarskich*	12 tyg.	7,18 (b/d)	91	7,67 (b/d)	94	-0,49 (b/d)	b/d
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.13. Nasilenie bólu

#### 6.11.13.1. Nasilenie bólu ogółem

Nasilenie bólu po 12 tygodniach było niższe w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie stosującej placebo, jednak różnica między tymi grupami nie była znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 77.**  
**Nasilenie bólu ogółem**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Nasilenie bólu ogółem	12 tyg.	4,4 (2,8)	22	5,8 (2,5)	24	-1,40 (-2,94; 0,14)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych była większa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie otrzymującej placebo. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (zgodnie z p-wartością przedstawioną w badaniu) i wskazywała na przewagę adalimumabu.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 78.**  
**Średnia zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego względem wartości początkowych*	12 tyg.	-22,1 (b/d)	91	-10,1 (b/d)	94	-12,0 (b/d)	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.13.2. Całkowity ból pleców

Zmiana całkowitego bólu pleców była większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnica między grupami była istotna statystycznie (zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania) i wskazywała na przewagę adalimumabu.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.



**Tabela 79.**  
**Średnia zmiana całkowitego bólu pleców**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana całkowitego bólu pleców względem wartości początkowych	12 tyg.	-2,3 (b/d)	91	-1,1 (b/d)	94	-1,20 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 6.11.13.3. Nasilenie bólu nocnego

W odniesieniu do nasilenia bólu nocnego po 12 tygodniach nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupą stosującą adalimumab a grupą przyjmującą PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 80.**  
**Nasilenie bólu nocnego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Haibel 2008	Nasilenie bólu nocnego	12 tyg.	4,0 (3,0)	22	5,3 (2,5)	24	-1,30 (-2,90; 0,30)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

Zmiana nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej adalimumab niż w grupie przyjmującej placebo. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (zgodnie z p-wartością obliczoną przez autorów badania) i wskazywała na przewagę adalimumabu.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

**Tabela 81.**  
**Średnia zmiana nasilenia bólu nocnego**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana nasilenia bólu nocnego względem wartości początkowych*	12 tyg.	-24,9 (b/d)	91	-8,5 (b/d)	94	-16,40 (b/d)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.14. Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI

Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI była znamienne statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie stosującej PLC. Wynik wskazuje na przewagę adalimumabu.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 82.**

**Średnia zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI*	12 tyg.	-1,8 (4,51)	85	-0,2 (3,32)	83	-1,60 (-2,80; -0,40)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.15. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI

Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie stosującej PLC, wskazując na przewagę adalimumabu. Należy także zauważyć, że w grupie ADA zmiana ta była istotna klinicznie (wynosiła >2,5 punktu).

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 83.**

**Średnia zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI*	12 tyg.	-3,2 (8,34)	84	-0,6 (6,19)	84	-2,60 (-4,82; -0,38)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.11.16. Stężenie CRP

Średnie stężenie CRP po 12 tygodniach było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą stosującą PLC.

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 84.**  
**Stężenie CRP**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Haibel 2008</i>	Stężenie CRP [mg/l]	12 tyg.	3,0 (3,8)	22	6,0 (5,3)	24	-3,00 (-5,65; -0,35)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Zmiana stężenia CRP była istotnie statystycznie większa (zgodnie z p-wartością przedstawioną przez autorów badania) w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 85.**  
**Średnia zmiana stężenia CRP**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ABILITY-1</i>	Zmiana stężenia CRP względem wartości początkowych	12 tyg.	-4,3 (b/d)	91	-0,3 (b/d)	94	-4,0 (b/d)	TAK p<0,001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 6.11.17. Stężenie hs-CRP

Zmiana stężenia hs-CRP była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 86.**  
**Średnia zmiana stężenia hs-CRP**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
ABILITY-1	Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]*	12 tyg.	-4,7 (12,32)	70	-0,30 (6,39)	73	-4,40 (-7,64; -1,16)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*dane na podstawie EMA 2012

## 6.12. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z etanerceptem

Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa adalimumabu było możliwe tylko z etanerceptem. Porównanie wykonano na podstawie następujących badań randomizowanych:

Badania oceniające ADA vs PLC:

- ⊗ *ABILITY-1* (publikacja *Sieper 2013* i dokument *EMA 2012*);
- ⊗ *Haibel 2008*;

Badanie oceniające ETA vs PLC:

- ⊗ *Dougados 2014* (publikacja *Dougados 2014* i dokument *EMA 2014*).

Na podstawie wyżej wymienionych badań wykonano porównanie pośrednie, którego wspólną referencją stanowiło placebo. W ramach analizy możliwe było wykonanie porównania dla następujących punktów końcowych ocenianych w czasie 12 tygodni:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie zakażenia);
- ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA<sup>80</sup>.

Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa adalimumabu i certolizumabu pegol nie było możliwe, zdecydowano o wykonaniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa nie tylko dla ocenianej interwencji, ale także dla certolizumabu pegol. Wyniki tego zestawienia przedstawiono w podrozdziale 6.15.

---

<sup>80</sup> ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

---

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z etanerceptem przedstawiono w poniższych rozdziałach.

## **6.12.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

### **6.12.1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u niewielkiego odsetka chorych leczonych zarówno adalimumabem, jak i etanerceptem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli przedstawione zostały szczegółowe dane.

**Tabela 87.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni**

Punkt końcowy	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)					Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego	
	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	3 (2,6)	117	1 (0,8)	121	OR=3,13 (0,32; 30,64)	2 (1,8)	111	2 (1,8)	113	OR=1,02 (0,14; 7,36)	OR=3,07 (0,15; 62,95)	NIE
					<i>Peto</i> OR=2,82 (0,39; 20,35)						OR=2,76 (0,17; 45,42)	
					RD=0,02 (-0,02; 0,05)						RD=0,02 (-0,03; 0,07)	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna												

---

### **6.12.1.2. Ciężkie zakażenia**

U żadnego z chorych leczonych adalimumabem i etanerceptem nie wystąpiły ciężkie zakażenia. W związku z tym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.



**Tabela 88.**  
**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia w czasie 12 tygodni**

Punkt końcowy	ABILITY-1				Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego		
	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	OR=Nieemożliwe do obliczenia	0 (0,0)	111	1 (0,9)	113	<i>Peto</i> OR=0,14 (0,00; 6,94)	OR=Nieemożliwe do obliczenia	NIE
					RD=0,00 (-0,02; 0,02)					RD=-0,01 (-0,03; 0,02)		
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

---

## 6.12.2. Zdarzenia niepożądane

### 6.12.2.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych adalimumabem i etanerceptem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 89.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni**

Punkt końcowy	ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)				Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego		
	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane	74 (63,2)	117	78 (64,5)	121	OR=0,96 (0,56; 1,65) RD=-0,01 (-0,13; 0,11)	63 (56,8)	111	51 (45,1)	113	OR=1,60 (0,94; 2,70) RD=0,12 (-0,01; 0,25)	OR=0,60 (0,28; 1,28) RD=-0,13 (-0,31; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna												

---

### 6.12.2.2. Zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie MedDRA

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym u chorych stosujących adalimumab było zapalenie nosogardzieli (11,6% chorych). W grupie stosującej etanercept zapalenie nosogardzieli wystąpiło u 9,9% chorych, jednak nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego. Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądanych, dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego, występowały ze zbliżoną częstością w grupie otrzymującej adalimumab oraz u chorych stosujących etanercept. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania żadnego z tych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 90.**  
**Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (w podziale na kategorie MedDRA) w czasie 12 tygodni**

Punkt końcowy	ABILITY-1				OR/RD (95% CI)	Dougados 2014				OR/RD (95% CI)	IS	
	ADA		PLC			ETA		PLC				
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
Zapalenie nosogardzieli*	11 (11,6)	95	3 (3,1)	97	OR=4,10 (1,11; 15,21) RD=0,08 (0,01; 0,16)	11 (9,9)	111	7 (6,2)	113	OR=1,67 (0,62; 4,47) RD=0,04 (-0,03; 0,11)	OR=2,46 (0,48; 12,65) RD=0,04 (-0,06; 0,14)	NIE
Zakażenie górnych dróg oddechowych*	3 (3,2)	95	4 (4,1)	97	OR=0,76 (0,17; 3,48) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	2 (1,8)	111	5 (4,4)	113	OR=0,40 (0,08; 2,09) RD=-0,03 (-0,07; 0,02)	OR=1,90 (0,21; 17,54) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	NIE
Grypa*	2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	<i>Peto</i> OR=7,63 (0,47; 122,85) RD=0,02 (-0,01; 0,06)	1 (0,9)	111	3 (2,7)	113	OR=0,33 (0,03; 3,25) RD=-0,02 (-0,05; 0,02)	OR=23,12 (0,61; 878,71) RD=0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
Zapalenie żołądka i jelit*	2 (2,1)	95	3 (3,1)	97	OR=0,67 (0,11; 4,13) RD=-0,01 (-0,05; 0,04)	3 (2,7)	111	2 (1,8)	113	OR=1,54 (0,25; 9,41) RD=0,01 (-0,03; 0,05)	OR=0,44 (0,03; 5,65) RD=-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
Zapalenie oskrzeli*	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	OR=0,51 (0,05; 5,67) RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	0 (0,0)	111	2 (1,8)	113	<i>Peto</i> OR=0,14 (0,01; 2,20) RD=-0,02 (-0,05; 0,01)	OR=3,64 (0,10; 131,63) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
Zapalenie zatok*	1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	OR=0,51 (0,05; 5,67) RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	1 (0,9)	111	2 (1,8)	113	OR=0,50 (0,05; 5,65) RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	OR=1,02 (0,04; 28,90) RD=0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>												
Ból głowy*	6 (6,3)	95	3 (3,1)	97	OR=2,11 (0,51; 8,70) RD=0,03 (-0,03; 0,09)	4 (3,6)	111	3 (2,7)	113	OR=1,37 (0,30; 6,27) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	OR=1,54 (0,19; 12,31) RD=0,02 (-0,06; 0,10)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>												

Punkt końcowy	ABILITY-1				Dougados 2014					Wynik porównania pośredniego		
	ADA		PLC		OR/RD (95% CI)	ETA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Nudności*	7 (7,4)	95	8 (8,2)	97	OR=0,88 (0,31; 2,54)	1 (0,9)	111	3 (2,7)	113	OR=0,33 (0,03; 3,25)	OR=2,67 (0,20; 34,77)	NIE
					RD=-0,01 (-0,08; 0,07)					RD=-0,02 (-0,05; 0,02)		
Biegunka*	4 (4,2)	95	7 (7,2)	97	OR=0,57 (0,16; 2,00)	4 (3,6)	111	3 (2,7)	113	OR=1,37 (0,30; 6,27)	OR=0,42 (0,06; 3,00)	NIE
					RD=-0,03 (-0,10; 0,04)					RD=0,01 (-0,04; 0,06)		
Zaparcia*	1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	OR=0,33 (0,03; 3,26)	2 (1,8)	111	0 (0,0)	113	<i>Peto</i> OR=7,59 (0,47; 122,15)	OR=0,04 (0,00; 1,65)	NIE
					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)					RD=0,02 (-0,01; 0,05)		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>												
Wysypka*	3 (3,2)	95	2 (2,1)	97	OR=1,55 (0,25; 9,48)	4 (3,6)	111	1 (0,9)	113	OR=4,19 (0,46; 38,06)	OR=0,37 (0,02; 6,46)	NIE
					RD=0,01 (-0,03; 0,06)					RD=0,03 (-0,01; 0,07)		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>												
Reakcja w miejscu podania*	4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	<i>Peto</i> OR=7,79 (1,08; 56,20)	6 (5,4)	111	0 (0,0)	113	<i>Peto</i> OR=7,88 (1,56; 39,76)	OR=0,99 (0,08; 12,72)	NIE
					RD=0,04 (-0,003; 0,09)					RD=0,05 (0,01; 0,10)		
Rumień w miejscu podania*	3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	<i>Peto</i> OR=7,71 (0,79; 75,01)	7 (6,3)	111	1 (0,9)	113	OR=7,54 (0,91; 62,32)	OR=1,02 (0,05; 22,84)	NIE
					RD=0,03 (-0,01; 0,07)					RD=0,05 (0,01; 0,10)		

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*dane na podstawie EMA 2012 dla adalimumabu i na podstawie EMA 2014 dla etanerceptu

## 6.13. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z BSC

### 6.13.1. Zgon

Nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie stosującej adalimumab, jak i w grupie leczonej PLC. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

**Tabela 91.**  
Odsetek chorych, u których wystąpił zgon

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ABILITY-1	Zgon	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 6.13.2. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem

Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych adalimumabem i otrzymujących PLC. Jedynym zdarzeniem, które występowało istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej adalimumab było zapalenie nosogardzieli (u 7,4% chorych w grupie ADA oraz u 1% w grupie PLC). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 92.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem**

Badanie	Punkt końcowy*	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem ogółem</b>										
ABILITY-1	Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem ogółem	12 tyg.	31 (32,6)	95	21 (21,6)	97	1,75 (0,92; 3,34)	0,11 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
ABILITY-1	Zapalenie nosogardzieli	12 tyg.	7 (7,4)	95	1 (1,0)	97	7,64 (0,92; 63,31)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
	Nieżyt nosa		2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Opryszczka wargowa		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Zapalenie migdałków		1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie oskrzeli		1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Paciorkowcowe zapalenie gardła		0 (0,0)	95	2 (2,1)	97	0,14 (0,01; 2,20)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		0 (0,0)	95	2 (2,1)	97	0,14 (0,01; 2,20)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
ABILITY-1	Ból głowy	12 tyg.	2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ABILITY-1	Nudności	12 tyg.	3 (3,2)	95	3 (3,1)	97	1,02 (0,20; 5,19)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	Biegunka		2 (2,1)	95	2 (2,1)	97	1,02 (0,14; 7,40)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										



Badanie	Punkt końcowy*	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1	Świąd	12 tyg.	2 (2,1)	95	1 (1,0)	97	2,06 (0,18; 23,16)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ABILITY-1	Reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból)	12 tyg.	8 (8,4)	95	3 (3,1)	97	2,88 (0,74; 11,21)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
	Reakcja w miejscu podania		4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE
	Rumień w miejscu podania		3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Gorączka		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Ból w miejscu podania		1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*dane na podstawie EMA 2012

### 6.13.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie stosującej placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 2,6% chorych przyjmujących adalimumab i 0,8% chorych stosujących PLC. W odniesieniu do żadnego ze zdarzeń nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 93.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
<i>ABILITY-1 i Haibel 2008 (metaanaliza)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem*	12 tyg.	3 (2,6)	117	1 (0,8)	121	3,13 (0,32; 30,64) <i>Peto</i> OR=2,82 (0,39; 20,35)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
<i>ABILITY-1</i>	Zakażenia ogółem**	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Gruźlica*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Pooperacyjne zakażenie rany*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zapalenie zatok*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>									
<i>ABILITY-1</i>	Reakcje alergiczne**	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>									
<i>ABILITY-1</i>	Udana próba samobójcza*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
<i>ABILITY-1</i>	Ból głowy*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia oka</b>									

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
ABILITY-1	Wrażenie drgania obrazu widzianego*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>										
ABILITY-1	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ABILITY-1	Biegunka*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Nudności*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
	Wymioty*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
	Zapalenie jamy ustnej*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Zaparcia*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
ABILITY-1	Ostre zapalenie wątroby**	12 tyg.	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>										
ABILITY-1	Stan dysplastyczny sutka*	12 tyg.	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
	Nadmierne krwawienia miesięczne*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Wypadnięcie pochwy*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ABILITY-1	Ból w klatce piersiowej*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Dreszcze*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
	Gorączka*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE	
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>										
ABILITY-1	Poronienie wywołane*	12 tyg.	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\*w EMA 2012 rozpatrywane jako zdarzenie szczególnego zainteresowania

---

#### **6.13.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane/inne istotne zdarzenia**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych / innych istotnych zdarzeń. Najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), które odnotowano u 8,4% chorych leczonych adalimumabem i u 3,1% chorych przyjmujących PLC.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

---

**Tabela 94.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>									
ABILITY-1	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zakażenia oportunistyczne*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zakażenie pasożytnicze*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>									
ABILITY-1	Nowotwór złośliwy <sup>A*</sup>	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>									
ABILITY-1	Sarkoidoza*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zdarzenia związane z rumieniem wielopostaciowym*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zespół Stevensa-Johnsona*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>									
ABILITY-1	Zaburzenia hematologiczne*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>									
ABILITY-1	Choroba demielinizacyjna*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Stwardnienie zanikowe boczne*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>									
ABILITY-1	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, zastoinowa niewydolność serca)*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
ABILITY-1	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry oraz o innej lokalizacji*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
ABILITY-1	Zatorowość płucna*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Śródmiąższowa choroba płuc*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ABILITY-1	Zapalenie trzustki*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Zapalenie uchyłków*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Zdarzenia związane z perforacją jelit*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
	Zdarzenia związane ze zwężeniem jelit*		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
ABILITY-1	Zespół toczniopodobny*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ABILITY-1	Reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból)	12 tyg.	8 (8,4)	95	3 (3,1)	97	2,88 (0,74; 11,21)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE	
	Reakcja w miejscu podania		4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)	0,04 (-0,003; 0,09)	NIE	
	Rumień w miejscu podania		3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE	
	Gorączka		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE	
	Ból w miejscu podania		1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>										
ABILITY-1	Zdarzenia związane z błędnym podaniem leku*	12 tyg.	0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

\*dane na podstawie EMA 2012, rozpatrywane jako zdarzenia szczególnie zainteresowania

^ w tym chłoniak, rak skóry inny niż czerniak, czerniak, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka

### 6.13.5. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu

Odnotowano pojedyncze zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu. Częstość ich występowania nie przekraczała 1,1% w żadnej z grup. W odniesieniu do żadnego ze zdarzeń w obrębie tej kategorii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą ADA a grupą PLC.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 95.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu**

Badanie	Punkt końcowy*	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>									
ABILITY-1	Migrena	12 tyg.	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Ostre zapalenie wątroby**		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Zmęczenie		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Ból pourazowy		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Ropień okołozębowy		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Uraz kończyny		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
	Zapalenie stawów kręgosłupa		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\*w EMA 2012 rozpatrywane jako zdarzenia szczególnego zainteresowania

### 6.13.6. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie leczonej adalimumabem oraz w grupie stosującej PLC. Istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC występowały zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%). Były to jednocześnie jedne z najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono poniżej.

**Tabela 96.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>										
Metaanaliza badań ABILITY-1 i Haibel 2008	Zdarzenia niepożądane ogółem	12 tyg.	74 (63,2)	117	78 (64,5)	121	0,96 (0,56; 1,65)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
Haibel 2008	Zakażenia dróg oddechowych	12 tyg.	15 (68,2)	22	9 (37,5)	24	3,57 (1,05; 12,09)	0,31 (0,03; 0,58)	3 (1; 33)	TAK
	Zakażenia skóry		12 (54,5)	22	4 (16,7)	24	6,00 (1,54; 23,44)	0,38 (0,12; 0,63)	2 (1; 8)	TAK
ABILITY-1	Zdarzenia związane z zakażeniami**	12 tyg.	28 (29,5)	95	28 (28,9)	97	1,03 (0,55; 1,92)	0,01 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE
	Zapalenie nosogardzieli**		11 (11,6)	95	3 (3,1)	97	4,10 (1,11; 15,21)	0,08 (0,01; 0,16)	12 (6; 100)	TAK
	Zakażenie górnych dróg oddechowych**		3 (3,2)	95	4 (4,1)	97	0,76 (0,17; 3,48)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła**		3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Grypa**		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Nieżyt nosa**		2 (2,1)	95	2 (2,1)	97	1,02 (0,14; 7,40)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Opryszczka wargowa**		2 (2,1)	95	0 (0,0)	97	7,63 (0,47; 122,85)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Zapalenie żołądka i jelit**		2 (2,1)	95	3 (3,1)	97	0,67 (0,11; 4,13)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie migdałków**		1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie oskrzeli**		1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie zatok**		1 (1,1)	95	2 (2,1)	97	0,51 (0,05; 5,67)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych**		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE



Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zakażenie pochwy**		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie pęcherza moczowego**		0 (0,0)	95	0 (0,0)	97	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
ABILITY-1	Reakcje alergiczne (pokrzywka/obrzęk powieki)*	12 tyg.	1 (1,1)	95	1 (1,0)	97	1,02 (0,06; 16,57)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
ABILITY-1	Ból głowy*	12 tyg.	6 (6,3)	95	3 (3,1)	97	2,11 (0,51; 8,70)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
ABILITY-1	Nudności*	12 tyg.	7 (7,4)	95	8 (8,2)	97	0,88 (0,31; 2,54)	-0,01 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
	Biegunka*		4 (4,2)	95	7 (7,2)	97	0,57 (0,16; 2,00)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
	Wymioty*		2 (2,1)	95	3 (3,1)	97	0,67 (0,11; 4,13)	-0,01 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	Zaparcia*		1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
ABILITY-1	Zdarzenia związane z czynnością wątroby	12 tyg.	4 (4,2)	95	4 (4,1)	97	1,02 (0,25; 4,21)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
ABILITY-1	Wysypka*	12 tyg.	3 (3,2)	95	2 (2,1)	97	1,55 (0,25; 9,48)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
ABILITY-1	Reakcja w miejscu podania*	12 tyg.	4 (4,2)	95	0 (0,0)	97	7,79 (1,08; 56,20)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE
	Astenia*		3 (3,2)	95	2 (2,1)	97	1,55 (0,25; 9,48)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Rumień w miejscu podania*		3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Zmęczenie*		3 (3,2)	95	0 (0,0)	97	7,71 (0,79; 75,01)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	Punkt końcowy	OBS	ADA		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Ból w miejscu podania*		1 (1,1)	95	3 (3,1)	97	0,33 (0,03; 3,26)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
<b>Badania diagnostyczne</b>										
ABILITY-1	Zwiększona aktywność ALT <sup>81</sup> i AspAT <sup>82</sup> ≥ 8xGGN <sup>83*</sup>	12 tyg.	1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność AspAT ≥ 3xGGN*		1 (1,1)	95	0 (0,0)	97	7,55 (0,15; 380,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność ALT ≥ 3xGGN*		0 (0,0)	95	1 (1,0)	97	0,14 (0,003; 6,96)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*dane na podstawie EMA 2012

\*\* dane na podstawie EMA 2012, rozpatrywane jako zdarzenia szczególnego zainteresowania

<sup>81</sup> ang. *alanine transaminase* – aminotransferaza alaninowa

<sup>82</sup> ang. *asparagine aminotransferase* – aminotransferaza asparaginowa

<sup>83</sup> górna granica normy

## 6.14. Długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu

Uzupełniającą, długookresową analizę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. W ramach badania *Haibel 2008*, oprócz 12-tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazę otwartą, w której wszyscy chorzy otrzymywali adalimumab do 52. tygodnia leczenia. W poniższych podrozdziałach, w celu uzupełnienia wyników dotyczących skuteczności, przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych, którzy stosowali adalimumab przez cały okres badania (do 52 tygodni). Nie było to jednak możliwe w przypadku oceny bezpieczeństwa, ze względu na fakt, że w badaniu podano jedynie wyniki łącznie dla wszystkich chorych (w tym chorych, którzy przez 12 tygodni stosowali placebo, a następnie adalimumab). W związku z tym, zdecydowano o przedstawieniu oceny bezpieczeństwa na podstawie jedynych dostępnych danych (tj. dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu).

### 6.14.1. Długookresowa analiza skuteczności adalimumabu

#### 6.14.1.1. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 utrzymała się u niemal połowy chorych leczonych adalimumabem (45,5%). Z kolei odpowiedź według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 uzyskał taki sam odsetek chorych (54,5%). Częściową remisję według kryteriów ASAS odnotowano u 18,2% chorych.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 97.**  
**Odpowiedź na leczenie**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Odpowiedź według kryteriów ASAS40	52 tyg.	10 (45,5)	22
		Odpowiedź według kryteriów ASAS20		12 (54,5)	22
		Odpowiedź według kryteriów BASDAI50		12 (54,5)	22
		Częściowa remisja według kryteriów ASAS		4 (18,2)	22
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

### 6.14.1.2. Aktywność choroby w skali BASDAI

Wynik w skali BASDAI po 52 tygodniach leczenia adalimumabem uległ poprawie (wartość końcowa wynosiła 3,7 punktu) w porównaniu z wartością początkową (6,5 punktu). Różnica średnich wyniosła 2,8 punktu. Przyjmując, że minimalna istotna klinicznie różnica w ocenie chorego na ZZSK wynosi 10 mm (1 punkt w skali BASDAI) [37], można założyć, że zmiana ta była istotna klinicznie. Dane te dotyczą chorych na ZZSK, jednak można odnieść je do wyników dla chorych na nr-axSpA, gdyż obie grupy chorych mają tak samo wysoką aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych [5].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 98.**  
**Zmiana wyniku w skali BASDAI**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa, średnia	Wartość końcowa, średnia	Zmiana	N
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Zmiana wyniku w skali BASDAI	52 tyg.	6,5	3,7	2,8	22
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

### 6.14.1.3. Stężenie CRP

Stężenie CRP po 52 tygodniach leczenia adalimumabem wynosiło 2,6 mg/l. Podwyższenie stężenia CRP jest jednym ze wskaźników stanu zapalnego stosowanych w diagnostyce nr-axSpA. Wartość początkowa dla chorych leczonych adalimumabem w badaniu *Haibel 2008* wynosiła 6,2 mg/l. Zatem parametr ten uległ poprawie (zmiana wyniku o 3,6 mg/l) i po 52 tygodniach znajdował się w prawidłowym zakresie (przyjmuje się, że stężenie CRP u zdrowych ludzi nie powinno przekraczać 3 mg/l [18]).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 99.**  
**Zmiana stężenia CRP**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	OBS	Wartość początkowa, średnia	Wartość końcowa, średnia	Zmiana	N
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Zmiana stężenia CRP [mg/l]	52 tyg.	6,2	2,6	3,6	22
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

## 6.14.2. Długookresowa analiza bezpieczeństwa adalimumabu

### 6.14.2.1. (Ciężkie) działania oraz zdarzenia niepożądane

W czasie 52 tygodni nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10,9% chorych (8 zdarzeń). Niemal u wszystkich chorych (97,8%) obserwowano zdarzenia niepożądane.

**Tabela 100.**

**Ocena bezpieczeństwa adalimumabu (w tym u chorych stosujących placebo w czasie fazy zaślepionej badania oraz adalimumab w fazie otwartej badania)**

Badanie	Interwencja	Punkt końcowy	OBS	n (%)	N
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>					
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Ciężkie działania niepożądane ogółem	52 tyg.	0 (0,0)	46
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	5 (10,9)	46
		Mięśniak macicy oraz torbiel jajnika wymagające przeprowadzenia histerektomii		1 (2,2)	46
		Hospitalizacja z powodu niepowodzenia leczenia wraz z nasileniem objawów choroby podstawowej		1 (2,2)	46
		Laryngotracheoskopia z powodu obrzęku Reinkego*		1 (2,2)	46
		Nawracający perlak ucha*		1 (2,2)	46
		Zabieg chirurgiczny wrzodu w obrębie przegrody nosowej*		1 (2,2)	46
		Zabieg chirurgiczny z powodu zrostów jajowodów		1 (2,2)	46
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Haibel 2008</i>	ADA	Zdarzenia niepożądane ogółem	52 tyg.	45 (97,8)	46
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>					

\*zdarzenia wystąpiły u tego samego chorego

---

## 6.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa adalimumabu została przeprowadzona na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ PSUR;
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*;
- ⊗ PRAC 2016;
- ⊗ PRAC 2016a;
- ⊗ PRAC 2015;
- ⊗ PRAC 2015a;
- ⊗ PRAC 2013;
- ⊗ PRAC 2013a;
- ⊗ PRAC 2013b;
- ⊗ PRAC 2012;
- ⊗ FDA 2014;
- ⊗ dane ADRReports.

Ponadto przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa dla certolizumabu pegol na podstawie wymienionych poniżej dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®*;
- ⊗ PRAC 2014;
- ⊗ FDA 2015;
- ⊗ dane z ADRReports.

## 6.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka adalimumabu

W opisie PSUR nie podano informacji, czy wszystkie zaburzenia były bezpośrednio związane z leczeniem, jednak ponieważ raport ten dotyczy oceny profilu bezpieczeństwa adalimumabu uznano, że raportowano działania niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa adalimumabu obejmowała okres od 1 stycznia 2011 roku do 31 grudnia 2013 roku. Szacowana ekspozycja na adalimumab w ramach badań klinicznych wynosiła 43 225,9 pacjentolat. Szacowana ekspozycja na lek po wprowadzeniu do obrotu wyniosła 1 508 808 pacjentolat. Od chwili uzyskania pierwszego pozwolenia na

---

wprowadzenie do obrotu skumulowana szacowana ekspozycja na lek wyniosła 2,9 miliona pacjentolat. Ekspozycja na lek wśród chorych na zeszywniające zapalenie stawów oraz osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych wyniosła ponad 2 000 pacjentolat.

Adalimumab jest lekiem stosowanym w wielu wskazaniach, tj. reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia (zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych), choroba Leśniowskiego-Crohna (dorośli i dzieci), wrzodziejące zapalenie jelita grubego, łuszczyca plackowata, choroba Behçeta (tylko Japonia) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (postać wielostawowa, zapalenie stawów towarzyszące zapaleniu przyczepów ścięgniastych<sup>84</sup>).

Dawka adalimumabu różni się w zależności od wskazania i wieku chorego. W osiowej spondyloartropatii zalecaną dawką jest 40 mg podskórnie co 2 tygodnie.

W chwili publikacji dokumentu, adalimumab był dopuszczony do obrotu w 93 krajach, w tym w 31 krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego.

W dokumencie przedstawiono ocenę korzyści i ryzyka dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz dla osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych oceniono w badaniu klinicznym M10-791<sup>85</sup>. Wskazano, że wiarygodność badania może być ograniczona przez niewielką liczbę chorych, jednak podkreśla się, że wykazano istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych. U chorych na nr-axSpA odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu oraz aktywności choroby oraz poprawę jakości życia oraz wyników w pracy. Korzyści kliniczne utrzymały się bądź wzmacniały przez 3 lata leczenia adalimumabem.

Główne zagrożenia związane ze stosowaniem adalimumabu u chorych na nr-axSpA bez zmian radiograficznych nie różnią się od zagrożeń w pozostałych wskazaniach. Należą do nich:

- ⊗ **zakażenia:** ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelit, zakażenia oportunistyczne (np. inwazyjne zakażenie grzybicze, zakażenie pasożytnicze,

---

<sup>84</sup> rejestracja wskazania w toku

<sup>85</sup> badanie *ABILITY-1* włączone do analizy

legionelloza oraz gruźlica), reaktywacja zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*);

- ⊗ **nowotwory złośliwe:** chłoniaki, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka, rak skóry inny niż czerniak, czerniak, rak z komórek Merkla;
- ⊗ **reakcje immunologiczne:** reakcje alergiczne, zespół toczniopodobny, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie naczyń skóry, sarkoidoza;
- ⊗ **zaburzenia układu sercowo-naczyniowego oraz naczyń:** zawał mięśnia sercowego; zdarzenie mózgowo-naczyniowe, zastoinowa niewydolność serca, zatorowość płucna;
- ⊗ **zaburzenia układu oddechowego:** śródmiąższowa choroba płuc;
- ⊗ **zaburzenia żołądka i jelit:** perforacja jelita, zapalenie trzustki;
- ⊗ **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy;
- ⊗ **zaburzenia układu nerwowego:** zaburzenia demielinizacyjne, w tym stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego;
- ⊗ **zaburzenia hematologiczne;**
- ⊗ **zaburzenia wątroby:** zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej niewydolność wątroby oraz inne zaburzenia związane z wątrobą.

Zgodnie z wynikami badania M10-791 adalimumab należy ocenić jako bezpieczny i dobrze tolerowany lek (wyniki do 3 lat leczenia adalimumabem). Biorąc pod uwagę obciążenie chorobą oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu osiowej spondyloartropatii u chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują, **profil korzyści do ryzyka należy uznać za pozytywny.**

## **6.16.1. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL dla adalimumabu i certolizumabu pegol**

### **6.16.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **6.16.1.1.1 Adalimumab**

##### **Zakażenia**

Chorzy stosujący leki anty-TNF są podatni na występowanie poważnych zakażeń. W związku z tym należy przeprowadzać badania kontrolne, aby wykluczyć ewentualne zakażeń, w tym gruźlicę, przed leczeniem, w czasie leczenia i po leczeniu adalimumabem.



Leczenia adalimumabem nie wolno rozpoczynać do czasu opanowania zakażenia u chorych, u których występują czynne zakażenia (w tym zakażenia przewlekłe lub miejscowe). Chorych, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie adalimumabu należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie adalimumabu u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do występowania zakażeń.

### **Poważne zakażenia**

U chorych otrzymujących adalimumab raportowano występowanie poważnych zakażeń, w tym posocznicy spowodowanej zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym i wirusowym. Zgłaszano także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*. Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano również o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wszystkich chorych należy poddać szczegółowym badaniom aby wykluczyć czynną i „utajoną” gruźlicę. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia adalimumabem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem specjalistą oraz rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze. Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania adalimumabu, należy również rozważyć u chorych z występującymi kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych adalimumabem, wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej ze skutecznie leczoną czynną gruźlicą, w czasie stosowania adalimumabu ponownie rozwinęła się gruźlica. Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy w czasie leczenia adalimumabem lub po jego zakończeniu.

---

### Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u chorych otrzymujących leki anty-TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów. U chorych, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, pocenie się, kaszel, duszność oraz/lub nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie adalimumabu. U tych chorych rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalistą.

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych będących przewlekłymi nosicielami HBV, otrzymujących adalimumab, zgłaszano reaktywację HBV. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. Chorych z dodatnim wynikiem badania, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. U chorych, u których wystąpi reaktywacja HBV, należy zaprzestać podawanie leku i rozpocząć leczenie przeciwwirusowe oraz właściwe leczenie podtrzymujące.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i/lub radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych. Należy zachować ostrożność, rozważając zastosowanie leku u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

### Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych rzadko obserwowano występowanie ciężkich reakcji alergicznych związanych z przyjmowaniem adalimumabu. Również niezbyt często obserwowano inne niż

---

---

ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem leku. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie adalimumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W badaniach klinicznych zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, u chorych otrzymujących lek anti-TNF niż w grupie kontrolnej. Przypadki te występowały jednak rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u chorych leczonych anti-TNF. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych lekiem anti-TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu.

Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub chorych, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie adalimumabu u tych chorych.

U chorych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub chorych z łuszczyką leczonych w przeszłości metodą fotochemioterapii z zastosowaniem doustnych psoralenów, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia adalimumabem. Wśród chorych leczonych lekami anti-TNF, w tym adalimumabem, raportowano przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków anti-TNF u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub

---

raka jelita bądź chorych z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnym badaniom w kierunku dysplazji.

### **Reakcje hematologiczne**

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku ze stosowaniem leków anti-TNF. Podczas stosowania adalimumabu raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony układu hematologicznego, w tym istotnego z medycznego punktu widzenia niedoboru krwinek (np. trombocytopenii, leukopenii). Wszystkich chorych stosujących adalimumab należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

### **Szczepienia**

Chorzy leczeni adalimumabem mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki. Wyjątek stanowią szczepionki z żywym materiałem.

### **Zastoinowa niewydolność serca**

Wśród chorych otrzymujących adalimumab informowano o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, dlatego należy zachować ostrożność, stosując adalimumab u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA<sup>86</sup>). Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie adalimumabem u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

### **Zjawiska autoimmunizacyjne**

Leczenie adalimumabem może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych, dlatego, jeśli po leczeniu adalimumabem u chorych wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA<sup>87</sup> jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia adalimumabem.

---

<sup>86</sup> ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

<sup>87</sup> ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

---

### **Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub leków anti-TNF**

W badaniach klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, obserwowano poważne zakażenia. Podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi lekami anti-TNF, dlatego nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą. Nie zaleca się także równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD lub innymi lekami anti-TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

### **Operacje chirurgiczne**

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych (w tym artroplastyki) u chorych leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu, a chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia adalimumabem należy poddać dokładnej obserwacji, aby wykluczyć obecność zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### **Stosowanie u chorych w podeszłym wieku**

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem chorych powyżej 65 r.ż. była większa, niż u chorych poniżej 65 r.ż. (odpowiednio 3,5% i 1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon.

#### **6.16.1.1.2 Certolizumab pegol**

### **Zakażenia**

Przed leczeniem, podczas leczenia i po leczeniu certolizumabem pegol chorych należy starannie obserwować, aby wykryć przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażeń, w tym gruźlicę. Nie wolno rozpoczynać leczenia certolizumabem pegol u chorych z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia. Należy starannie obserwować chorych, u których podczas leczenia nowe zakażenie. Jeśli u chorego wystąpi nowe ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając zastosowanie certolizumabu pegol u chorych z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do wystąpienia zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych. U chorych otrzymujących certolizumab pegol, raportowano

---

---

występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy oraz zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem leczenia certolizumabem pegol, u wszystkich chorych należy przeprowadzić szczegółowe badania, aby wykryć czynne lub utajone zakażenie prątkiem gruźlicy. Nie wolno rozpoczynać leczenia certolizumabem pegol lub należy je przerwać leczenie w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie. W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej, należy zalecić konsultacje u lekarza specjalisty oraz zastosować leczenie przeciwgruźlicze.

Przed rozpoczęciem stosowania certolizumabem pegol należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku chorych, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebycia odpowiedniego leczenia oraz u chorych, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień przeciw gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia certolizumabem pegol, należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Wśród chorych leczonych lekami anty-TNF, w tym certolizumabem pegol, wystąpiły przypadki aktywnej gruźlicy pomimo wcześniejszego lub trwającego profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. W czasie stosowania certolizumabu pegol gruźlica rozwinęła się ponownie u niektórych chorych wcześniej skutecznie leczonych z powodu czynnej gruźlicy.

Należy poinformować chorego o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i/lub podmiotowych wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia certolizumabem pegol.

### **Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B**

U chorych, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV i którzy otrzymywali lek anty-TNF, w tym certolizumab pegol, odnotowywano reaktywację HBV (niektóre przypadki zakończyły się zgonem).

Przed rozpoczęciem leczenia certolizumabem pegol, należy zbadać, czy u chorych występuje zakażenie wirusem HBV. W przypadku wyniku dodatniego, zalecana jest

---

konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu HBV. Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia certolizumabem pegol, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia chorych, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem lekami anty-TNF, aby zahamować reaktywację HBV, nie są dostępne. U chorych, u których doszło do reaktywacji HBV, należy przerwać leczenie certolizumabem pegol i rozpocząć leczenie przeciwwirusowe oraz właściwe leczenie wspomagające.

### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

Potencjalny wpływ leczenia lekami anty-TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany, dlatego należy zachować ostrożność, decydując o leczeniu tymi lekami u chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuacji leczenia u chorych, u których rozwinął się proces nowotworowy. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych lekami anty-TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem certolizumabu pegol i innych lekami anty-TNF, u chorych otrzymujących leki anty-TNF w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (placebo) rozpoznano więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki białaczki u chorych leczonych lekami anty-TNF. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania certolizumabu pegol u chorych z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u chorych, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

U chorych otrzymujących leki anty-TNF, w tym certolizumab pegol, zgłaszano przypadki czerniaka oraz raka z komórek Merkela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u chorych z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u chorych lekami anty-TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. U chorych leczonych certolizumabem pegol nie można wykluczyć ryzyka rozwoju tego chłoniaka.

---

### **Przewlekła obturacyjna choroba płuc**

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków anti-TNF u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u chorych, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

### **Zastoinowa niewydolność serca**

Certolizumab pegol jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując lek u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie certolizumabem pegol należy przerwać u chorych, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

### **Reakcje hematologiczne**

U chorych stosujących leki anti-TNF rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania certolizumabu pegol opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim chorym stosującym certolizumab pegol należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie, a u chorych z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania certolizumabu pegol.

### **Zaburzenia neurologiczne**

Przed rozpoczęciem podawania certolizumabu pegol u chorych z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem lekami anti-TNF. U chorych leczonych certolizumabem pegol zgłaszano rzadko występujące przypadki zaburzeń neurologicznych, w tym napadów padaczkowych, zapalenia nerwów lub neuropatii obwodowej.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Po zastosowaniu certolizumabu pegol rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu leku. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawanie certolizumabu pegol i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dane dotyczące stosowania certolizumabu pegol

---



---

u chorych, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek anty-TNF są niewystarczające, dlatego u tych chorych należy zachować ostrożność.

### **Immunosupresja**

Leki anty-TNF, w tym również certolizumab pegol, mogą wpływać immunosupresyjnie i oddziaływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

### **Autoimmunizacja**

Leczenie certolizumabem pegol może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwdądrowych i w rzadkich przypadkach prowadzić do rozwoju zespołu toczeniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania certolizumabu pegol na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania certolizumabu pegol u chorych wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny, należy przerwać leczenie. Nie przeprowadzono badań dla certolizumabu pegol u chorych na toczeń.

### **Szczepienia**

Chorzy stosujący certolizumab pegol mogą stosować szczepionki (wyjątek stanowią szczepionki żywe, ponieważ brak jest danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących certolizumab pegol).

### **Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych**

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę lub abatacept w skojarzeniu z innym lekiem anty-TNF – etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym lekiem anty-TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi lekami anty-TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania certolizumabu pegol w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

### **Operacje chirurgiczne**

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych certolizumabem pegol jest ograniczone, dlatego w przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania leku. Chorych wymagających

---

przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia certolizumabem pegol należy poddać dokładnej obserwacji, aby wykluczyć obecność zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### **Czas kaolinowo-kefalinowy<sup>88</sup>**

Stwierdzono, że leczenie certolizumabem pegol wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Certolizumab pegol może powodować fałszywie zawyżone wartości APTT u chorych bez zaburzeń krzepnięcia. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak jest dowodów potwierdzających wpływ certolizumabu pegol na proces krzepnięcia *in vivo*. Wpływ na APTT należy uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u chorych otrzymujących certolizumab pegol. Nie obserwowano wpływu leku na oznaczenia w testach czasu trombinowego i protrombinowego.

### **Chorzy w podeszłym wieku**

Badania kliniczne wykazały, że ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone u chorych w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu z osobami młodszymi. Doświadczenia w tym zakresie są ograniczone, jednak należy zachować ostrożność stosując certolizumab pegol u chorych w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

### **6.16.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych (adalimumab i certolizumab pegol)**

Ocenę bezpieczeństwa adalimumabu przedstawiono na podstawie wyników z głównych, kontrolowanych i otwartych badań klinicznych (8 308 chorych) trwających co najmniej 60 miesięcy. W badaniach tych uczestniczyli chorzy na RZS o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz chorzy na axSpA (ZZSK i na axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita oraz chorzy z łuszczycą. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 5 420 chorych otrzymujących adalimumab oraz 3 185 chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą

---

<sup>88</sup>APTT, ang. *activated partial thromboplastin time*

---

w okresie prowadzenia badania kontrolowanego. W głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych około 6,0% chorych przyjmujących adalimumab i 5,7% chorych z grup kontrolnych przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Ocenę bezpieczeństwa certolizumabu pegol badano w trwającym przez 30 miesięcy badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u 325 chorych z czynną na axSpA, u 4 049 chorych na RZS w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych trwających 92 miesiące oraz u 409 chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo trwającym przez 30 miesięcy. Profil bezpieczeństwa w ocenianych populacjach był zgodny.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u chorych leczonych produktami leczniczymi Humira® i Cimzia®. Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

---

**Tabela 101.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz Cimzia®**

Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	Bardzo często	Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	Często
Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często	Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)	Niezbyt często
Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> ), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków**)	Niezbyt często		
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>			
Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (w tym chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszzowych, raki skóry niebędące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	Niezbyt często
Chłoniak*, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak*	Niezbyt często	Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Rzadko
Białaczka**	Rzadko		
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy**, rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry**)	Nieznana	Rak z komórek Merkla***	Nieznana

Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	Bardzo często	Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	Często
Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często	Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Niezbyt często
Samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często	Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Rzadko
Pancytopenia	Rzadko		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			
Nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową)	Często	Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	Niezbyt często
Sarkoidoza**, zapalenie naczyń	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)	Rzadko
Anafilaksja**	Rzadko		
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>			
n/d		Zaburzenia tarczycy	Rzadko
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Zwiększenie stężenia lipidów	Bardzo często	Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łąknienia, zmiany masy ciała	Niezbyt często
Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często	Hemosyderoza	Rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często	Lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	Niezbyt często
		Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	Rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Bóle głowy	Bardzo często	Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	Często

Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często	Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	Niezbyt często
Udar mózgu**, drżenia mięśniowe, neuropatia	Niezbyt często	Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Rzadko
Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo**)	Rzadko	Stwardnienie rozsiane***, zespół Guillaina-Barrégo***	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>			
Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często	Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,	Niezbyt często
Podwójne widzenie	Niezbyt często		
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			
Zawroty głowy	Często	Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Głuchota, szumy uszne	Niezbyt często		
<b>Zaburzenia serca</b>			
Tachykardia	Często	Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Niezbyt często
Zawał mięśnia sercowego*, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często	Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	Rzadko
Zatrzymanie akcji serca	Rzadko		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Często	Nadciśnienie tętnicze	Często
Tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często	Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	Niezbyt często

Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
		Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	Rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Astma, duszność, kaszel	Często	Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	Niezbyt często
Zator tętnicy płucnej**, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy**	Niezbyt często	Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko
Zwłóknienie płuc**	Rzadko		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bóle brzucha, nudności i wymioty	Bardzo często	Nudności	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często	Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	Niezbyt często
Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często	Odynofagia, wzmożona motoryka	Rzadko
Perforacja jelita**	Rzadko		
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	Często
Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często	Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często
Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B**, autoimmunologiczne zapalenie wątroby**	Rzadko	Kamica żółciowa	Rzadko
Niewydolność wątroby**	Nieznana		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)	Bardzo często	Wysypka	Często

Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp**), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie**, świąd	Często	Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Niezbyt często
Poty nocne, blizna	Niezbyt często	Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów	Rzadko
Rumień wielopostaciowy**, zespół Stevensa-Johnsona**, obrzęk naczynioruchowy**, zapalenie naczyń skóry**	Rzadko		
Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**	Nieznana		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często	Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często
Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często		
Rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często		
Zespół toczniopodobny**	Rzadko		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz	Często	Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	Niezbyt często
Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często	Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	Rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>			
Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	Niezbyt często
		Dysfunkcje płciowe	Rzadko
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	Bardzo często	Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często



Adalimumab		Certolizumab pegol	
Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka**	Często	Dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	Niezbyt często
Zapalenie	Niezbyt często	Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	Niezbyt często
		Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			
Zaburzenia gojenia	Często	Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	Niezbyt często

\* w tym na podstawie badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

\*\* w tym dane z doniesień spontanicznych

\*\*\* zdarzenia powiązane z lekami anty-TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana

### **6.16.1.3. Opis poszczególnych działań niepożądanych**

#### **6.16.1.3.1 Adalimumab**

##### **Odczyn w miejscu wstrzyknięcia**

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień i/lub świąd, krwotok, ból lub obrzęk) wystąpiły u 13,5% chorych leczonych adalimumabem i do 7,6% chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Zwykle odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania leczenia.

##### **Zakażenia**

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił u chorych leczonych adalimumabem 1,51 na pacjentorok oraz 1,44 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie nosowej części gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych. Większość chorych kontynuowała leczenie po ustąpieniu zakażenia. Częstość występowania poważnych zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u chorych leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u chorych otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych.

##### **Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne**

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych dla adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych chorych na umiarkowane i ciężkie czynne RZS, ZZSK, axSpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycę, chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,0 (3,7, 9,8) na 1000 pacjentolat u 4 622 chorych leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 5,1 (2,4, 10,7) na 1 000 pacjentolat u 2 828 chorych z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5,1 miesięcy u chorych leczonych adalimumabem oraz 4,0

miesiący u chorych z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 9,7 (6,6, 14,3) na 1 000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 5,1 (2,4, 10,7) na 1000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,6 (1,2, 5,5) na 1000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem i 0,7 (0,1, 5,2) na 1 000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 3,0) na 1 000 pacjentolat u chorych leczonych adalimumabem oraz 1,5 (0,4, 5,8) na 1 000 pacjentolat u chorych z grup kontrolnych.

Gdy rozpatrywano łącznie części badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,4 lat, obejmujące 5 727 chorych i ponad 24 568 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotworów skóry niebędących czerniakiem, wynosi około 8,8 na 1 000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania nowotworów skóry niebędących czerniakiem wynosi około 10,3 na 1 000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,4 na 1 000 pacjentolat. Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych adalimumabem.

### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach chorzy ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby.

#### **6.16.1.3.2 Certolizumab pegol**

##### **Zakażenia**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych certolizumabem pegol (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do

najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc oraz gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne. Brak jest dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku.

### **Autoimmunizacja**

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, ang. *antinuclear antibodies*) w okresie wyjściowym, dodatkowo miana ANA wystąpiły u 16,7% chorych przyjmujących certolizumab pegol oraz u 12,0% chorych z grupy placebo. U chorych, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA okresie wyjściowym, u 2,2% chorych stosujących certolizumab pegol wystąpiły dodatkowo miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% chorych z grupy placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

### **Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej**

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej była wyższa u chorych na axSpA w porównaniu z chorymi z RZS – częstość występowania była większa zarówno u chorych otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u chorych z axSpA i RZS), jak i u chorych leczonych certolizumabem pegol (odpowiednio 4,7% i 0,8% chorych). Wzrost aktywności kinazy w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane. W żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania chorego z badania.

## **6.16.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA**

W dokumencie wydanym przez FDA w 2014 dla adalimumabu oraz w 2015 dla certolizumabu wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem lub certolizumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku gruźlicy oraz monitorować chorych w czasie leczenia. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W dokumencie dla adalimumabu wskazano także na przypadki chłoniaka T-komórkowego

---

wątrobowo-śledzionowego u chorych z nieswoistą chorobą jelit (u młodzieży i młodych dorosłych) leczonych lekami anty-TNF.

### **6.16.3. Zalecenia przedstawione w dokumentach wydanych przez PRAC**

Odnaleziono osiem dokumentów wydane przez PRAC odnoszące się do adalimumabu i jeden dokument dla certolizumabu pegol.

#### **6.16.3.1. Adalimumab**

W dokumentach PRAC z 2016 roku (PRAC 2016) wskazano na możliwość występowania kłębuszkowego zapalenia nerek i zalecono, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków tego zdarzenia związanych z leczeniem adalimumabem.

W dokumencie PRAC z 2015 roku wskazano na możliwość występowania drgawek związanych ze stosowaniem adalimumabu. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków drgawek związanych ze stosowaniem ADA. W raporcie powinien zostać uwzględniony przegląd przypadków z badań klinicznych oraz przypadków odnotowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. W analizie powinny zostać także uwzględnione przypadki wystąpienia drgawek u chorych na padaczkę w wywiadzie oraz przypadki drgawek potwierdzonych na podstawie oceny lekarza. W razie potrzeby podmiot odpowiedzialny powinien złożyć odpowiednią propozycję zmiany w ChPL Humira® i/lub przedstawić plan zarządzania ryzykiem.

W dokumencie PRAC 2015a oraz PRAC 2016 wskazano na przypadki niedokrwistości autoimmunohemolitycznej oraz niedokrwistości hemolitycznej. W związku z powyższym komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny złożył do EMA w ciągu 60 dni szczegółowy przegląd wszystkich raportowanych przypadków tych zdarzeń. Jednocześnie w dokumencie PRAC 2015a wskazał, że wcześniejsze doniesienia o przypadkach występowania drgawek nie miały związku z przyjmowaniem ADA.

W dokumencie PRAC z 2013 wskazano na zidentyfikowanie przypadków wrzodów związanych ze stosowaniem adalimumabu. Komitet zalecił, aby podmiot odpowiedzialny

---

złożył do EMA w ramach następnego raportu PSUR przegląd dotyczący przypadków spontanicznie występującej lub nasilającej się choroby wrzodowej u chorych stosujących ADA. W dokumencie PRAC 2013 wskazano także na występowanie glejaków oraz nowotworów mózgu u chorych poddawanych leczeniu adalimumabem. Zgodnie z zaleceniami komitetu podmiot odpowiedzialny powinien złożyć w ciągu 60 dni raport dotyczący przypadków występowania występowanie glejaków oraz innych złośliwych nowotworów mózgu.

W pozostałych dokumentach wydanych przez PRAC dla adalimumabu tj. PRAC 2013a, PRAC 2013b i PRAC 2012 wskazano na występowanie u chorych stosujących adalimumab przypadków zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej, przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń służących do wstrzykiwania leku oraz zapalenia skórno-mięśniowego. W dokumencie PRAC 2013a komitet zalecił przygotowanie przez podmiot odpowiedzialny w ramach następnego raportu PSUR przeglądu występowania zidentyfikowanego zdarzenia u chorych stosujących adalimumab. W dokumentach PRAC 2013b i 2012 komitet zalecił natomiast, by podmiot odpowiedzialny złożył w ciągu 60 dni raport dotyczący odpowiednio przypadków pominięcia dawki leku z uwagi na nieprawidłowe działanie urządzeń i przypadków zapalenia skórno-mięśniowego. Dodatkowo dla zapalenia skórno-mięśniowego komitet zalecił ocenę mechanizmu patofizjologicznego i rozważenie wprowadzenia zmian w ulotce produktu.

### **6.16.3.2. Certolizumab pegol**

W dokumencie PRAC z 2014 roku wskazano, że ChPL dla produktu Cimzia® powinna być zaktualizowana, gdyż należy zawrzeć w niej informację dotyczącą raportowania rzadkich przypadków gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej), pomimo wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wśród chorych leczonych lekami anty-TNF.

W odnalezionym dokumencie PRAC wskazano, że podmiot odpowiedzialny powinien złożyć do EMA w ciągu 60 dni szczegółowy przegląd przypadków autoimmunologicznego zapalenia wątroby związanego ze stosowaniem CERT i rozważyć wprowadzenie zmiany w ChPL. Wskazano również na zidentyfikowane ryzyko reaktywacji HBV. W kolejnym raporcie PSUR podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić szczegółową analizę przypadków zapalenia skórno-mięśniowego oraz glejaka i powinien przeanalizować stosowanie leczenia wspomagającego z zastosowaniem DMARD jako części przeglądu przypadków zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem CERT. Podmiot odpowiedzialny powinien

także przygotować szczegółowy przegląd przypadków występowania związku stosowania żywych szczepionek z rozwojem zakażeń oraz powinien przedstawić szczegółową analizę zagrożeń związanych ze stosowaniem CERT w czasie ciąży.

#### 6.16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do maja 2015 roku.

**Tabela 102.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem i certolizumabem pegol**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków (ADA)	Liczba przypadków (CERT)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	10 173	1 879
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	5 218	357
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 637	177
Zaburzenia układu immunologicznego	1 004	228
Zaburzenia endokrynologiczne	169	22
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 132	206
Zaburzenia psychiczne	1 188	244
Zaburzenia układu nerwowego	4 482	685
Zaburzenia w obrębie oka	1 149	146
Zaburzenia ucha i błędnika	388	35
Zaburzenia serca	2 192	283
Zaburzenia naczyniowe	1 776	323
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 010	579
Zaburzenia żołądka i jelit	5 398	1500
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	990	100
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 443	926
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 145	726
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 146	147
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	500	157
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	538	83
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	191	17
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8 765	1578

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków (ADA)	Liczba przypadków (CERT)
Badania diagnostyczne	3 802	468
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 624	680
Uwarunkowania społeczne	217	56
Procedury medyczne i chirurgiczne	1 854	660

Zarówno wśród chorych otrzymujących adalimumab, jak i u chorych stosujących certolizumab pegol najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit. Mniejsza liczba przypadków raportowana dla certolizumabu pegol w przypadku wszystkich kategorii zaburzeń spowodowana jest mniejszą liczbą wskazań, w jakich stosowany jest certolizumab (a co za tym idzie, mniejszą liczbą chorych, u których stosowany był lek). W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach *niepożądanych leków* przedstawiono bowiem dane dla 6 146 chorych leczonych certolizumabem pegol oraz dla 32 510 chorych leczonych adalimumabem.

## 7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z certolizumabem pegol i etanerceptem w populacji docelowej;
- ⊗ ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego dla certolizumabu pegol i etanerceptu;
- ⊗ zastosowane leczenie wspomagające – w badaniu *Haibel 2008* brak informacji o liczbie chorych stosujących NLPZ, w pozostałych badaniach zdecydowana większość chorych stosowała NLPZ (od 79 do 100%). Leczenie lekami DMARD stosował zbliżony odsetek chorych (od 18,7% do 21,7%) we wszystkich badaniach, oprócz badania *Haibel 2008*, w którym terapia ta nie była dozwolona; w badaniach nie podano informacji jaki odsetek chorych stosował kortykosteroidy;
- ⊗ w badaniu *Haibel 2008* brak wymogu spełnienia przez uczestników badania kryteriów kwalifikacji dla nr-axSpA wg ASAS z 2010 roku (badanie opublikowane przed wprowadzenie ww. kryteriów). W badaniu przyjęto jednak kryteria, które w ramach niniejszego opracowania uznano za wystarczająco zbliżone do kryteriów ASAS z 2010 roku;



- ⊗ w badaniu *Haibel 2008* przyjęta definicja kryteriów diagnostycznych wg ASAS40 i ASAS20 różniła się od definicji w pozostałych badaniach<sup>89</sup> (uznano jednak, iż były one wystarczająco zbliżone, aby przeprowadzić metaanalizy oraz porównanie pośrednie);
- ⊗ brak wyników dla chorych na ciężką postać nr-axSpA we wszystkich włączonych badaniach, przy czym we wszystkich badaniach analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na  $\geq 4$ . Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA, a zgodnie z rekomendacją dla etanerceptu [40], obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany;
- ⊗ dla punktu końcowego odpowiedź według kryteriów BASDAI50 dane z badania *Haibel 2008* zostały odczytane z wykresu, w związku z czym wiąże się z nimi pewno ryzyko niepewności;
- ⊗ mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (2 badania) oraz komparatorów (po jednym badaniu dla certolizumabu pegol i etanerceptu oraz 2 badania dla porównania z BSC) oraz niewielka liczebność populacji;
- ⊗ ograniczenia metodyki badań: we wszystkich badaniach niedokładny opis metody zaślepienia. Dodatkowo w badaniu *Haibel 2008* brak opisu randomizacji;
- ⊗ sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla adalimumabu – brak wartości SD (lub innych miar rozrzutu), umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich (lub obliczenia istotności statystycznej dla porównania z BSC) dla części punktów końcowych;
- ⊗ brak możliwości oceny skuteczności (odpowiedź według kryteriów ASAS40) adalimumabu w porównaniu do certolizumabu pegol w podgrupach (m.in. u chorych ze zwiększonym/ normalnym stężeniem CRP oraz ze zmianami/ bez zmian w wyniku badania MRI), ponieważ nie odnaleziono odpowiednich danych dla certolizumabu pegol;
- ⊗ brak możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol – brak danych w odniesieniu do zbliżonych

---

<sup>89</sup> w badaniu *Haibel 2008* definicja odpowiedzi według kryteriów ASAS według EMA 2005, w pozostałych badaniach definicja według EMA 2009

okresów obserwacji oraz brak wyników dla certolizumabu pegol w populacji docelowej. W analizie przedstawiono jednak porównanie dla ocenianej interwencji i certolizumabu pegol w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa;

- ⊗ brak wyników dla długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w analizowanej populacji (dostępna jedynie ograniczona liczba wyników z pojedynczego ramienia z badania *Haibel 2008*);
- ⊗ w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *Dougados 2014* czas trwania objawów w chwili kwalifikacji do badania był krótszy niż u chorych uczestniczących w pozostałych badaniach a charakterystyka chorych wskazuje, że w badaniu mogli uczestniczyć chorzy o mniejszym stopniu zaawansowania choroby niż chorzy w pozostałych badaniach. Należy zatem podkreślić, że chorzy mogli uzyskać dzięki temu lepsze wyniki, a zatem etanercept w porównaniu z adalimumabem mógł mieć przewagę pod względem początkowego stopnia nasilenia choroby w populacji chorych, u której był on stosowany;
- ⊗ w ramach długookresowej analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *Haibel 2008* uwzględniono wyniki dla chorych otrzymujących w czasie fazy zaślepionej PLC, a w czasie fazy otwartej ADA, ponieważ nie przedstawiono innych danych;
- ⊗ dla punktów końcowych – odpowiedź według kryteriów ASAS40 ogółem oraz ASAS20 odnotowano heterogeniczność wyników (wartość  $I^2$  przekraczała 50%), która nie była związana z heterogenicznością badań. Heterogeniczność w przypadku wyników można tłumaczyć różnicami w definicjach przyjętych w badaniu *ABILITY-1* oraz *Haibel 2008*. Należy jednak podkreślić, że heterogeniczność wyników występowała jedynie w przypadku parametru RD, a dodatkowo wartość  $I^2$  w obu przypadkach nie przekroczyła 60% (54% oraz 55% w przypadku odpowiednio ASAS40 ogółem i ASAS20). Fakt ten może stanowić pewne ograniczenie, jednak uznano, że definicje dla ocenianych punktów końcowych są wystarczająco zbieżne, a odnotowana nieznaczna heterogeniczność wyników nie zmienia wnioskowania. Mimo to, obniżono jakość wyników (do średniej) ocenianych w skali GRADE dla obu wspomnianych punktów końcowych;
- ⊗ nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy.
- ⊗ badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono na populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, przy czym należy podkreślić, że nie odnaleziono innych dowodów naukowych, które odpowiadałyby w

większym stopniu populacji docelowej. Wykorzystano zatem najlepsze dostępne dane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z tym, populacja, dla której przedstawiono dowody naukowe nie powinna w znacznym stopniu odbiegać od populacji wnioskowanej.

## 8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabem w porównaniu z certolizumabem pegol, etanerceptem oraz BSC. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie ocenianej interwencji w praktyce klinicznej.

### Adalimumab vs certolizumab pegol oraz vs etanercept – porównanie pośrednie

#### Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności wykazano, że adalimumab oraz certolizumab pegol i etanercept działają ze zbliżoną, wysoką skutecznością. Dla niemal wszystkich punktów końcowych, ocenianych w ramach porównania pośredniego, wykazano brak istotnych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a certolizumabem pegol i etanerceptem. Do ocenianych punktów końcowych, dla których nie odnotowano różnic między grupami, należały: wyniki w skali ASAS, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI, aktywność choroby w ocenie chorego, nasilenie bólu oraz zapalenie stawów kręgosłupa i krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI, a także stężenie hs-CRP. Wyłącznie dla jednego punktu końcowego (znaczną poprawę według kryteriów ASDAS) wykazano znamienne statystycznie przewagę na korzyść certolizumabu pegol. Należy jednak podkreślić, że jest to jedyny punkt końcowy (dodatkowo jest to punkt drugorzędowy), w którym odnotowano istotną statystycznie różnicę, a zatem wynik ten nie wpływa na wnioskowanie o braku różnic między adalimumabem a certolizumabem pegol.

Istotnym jest, że w skali BASMI odnotowano dwukrotnie niższy wynik w przypadku adalimumabu w porównaniu z wynikiem dla etanerceptu i certolizumabu pegol, tj. chorzy leczeni adalimumabem uzyskali znacznie korzystniejszy wynik w tej skali, mimo że różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Dodatkowo można przyjąć, że wynik w skali BASDAI oraz BASFI po 12 tygodniach leczenia adalimumabem uległ istotnej klinicznie poprawie w porównaniu z wartością początkową. Ponadto zarówno w przypadku adalimumabu, jak i etanerceptu zmiana wyniku według wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego w porównaniu z wartością początkową również była istotna klinicznie.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa adalimumabu było możliwe jedynie z etanerceptem. W ramach analizy oceniano ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie zakażenia) a także zdarzenia niepożądane ogółem oraz w podziale na poszczególne kategorie MedDRA. W odniesieniu do żadnego z analizowanych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (w tym także dla zdarzeń szczególnego zainteresowania, tj. zdarzeń z kategorii zakażeń oraz zarażeń pasożytniczych) między ocenianą interwencją a etanerceptem. Porównanie z certolizumabem pegol nie było możliwe, w związku z czym, dla tego komparatora, przedstawiono jedynie zestawienie profili bezpieczeństwa w ramach oceny dodatkowej.

### **Adalimumab vs BSC – porównanie bezpośrednie**

#### **Ocena skuteczności**

Średnie oceny jakości życia według kwestionariuszy SF-36 oraz EQ-5D były zbliżone w obu grupach. Istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść ADA odnotowano natomiast w przypadku zmian tych wyników (względem wartości początkowych). Na korzyść ADA odnotowano także istotną statystycznie i klinicznie zmianę wyniku kwestionariusza HAQ-S oraz istotną statystycznie poprawę w zakresie produktywności i aktywności chorego (w odniesieniu do nieobecności w pracy oraz upośledzenia aktywności). Istotna klinicznie różnica w porównaniu z wartością początkową w grupie ADA wystąpiła w przypadku nieobecności w pracy, produktywności i aktywności chorego podczas obecności w pracy oraz upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem. W grupie leczonej adalimumabem 28,4% chorych oceniło stan zaawansowania objawów choroby jako akceptowalny, natomiast w grupie PLC taką samą ocenę wydało jedynie 16,5% chorych, jednak różnica między grupami nie była znamieną statystycznie. W przypadku wyniku w skali MOS-SS, oceniającej zaburzenia snu, istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano jedynie w przypadku ilości snu.

Ponadto jakość życia oceniano dodatkowo w podgrupach w zależności od uzyskania odpowiedzi według kryteriów ASAS40, choroby nieaktywnej, klinicznej poprawy lub znacznej poprawy według kryteriów ASDAS. Zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych u chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40. W podgrupach chorych, u których odnotowano chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS zaobserwowano istotną klinicznie poprawę. Istotna klinicznie poprawa stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S w porównaniu z wartościami początkowymi nastąpiła w podgrupach chorych, u których odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40, chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS, istotną klinicznie oraz znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. Nieobecność w pracy zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie ADA w porównaniu z grupą PLC niezależnie od tego, czy odnotowano odpowiedź według kryteriów ASAS40 (zmiana w grupie ADA była dodatkowo istotna klinicznie u chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40). Istotna statystycznie różnica dla tego punktu końcowego wystąpiła także w podgrupie z aktywną chorobą według kryteriów ASDAS oraz u chorych, u których nie odnotowano istotnej klinicznie lub znacznej poprawy według kryteriów ASDAS. Oznacza to, że u chorych leczonych ADA, nawet mimo nieosiągnięcia choroby nieaktywnej, istotnej klinicznie oraz znacznej poprawy według kryteriów ASDAS, nieobecność w pracy zmniejszyła się istotnie statystycznie. Istotne klinicznie zmniejszenie nieobecności pracy u chorych leczonych ADA odnotowano dodatkowo w podgrupie, u której wystąpiła choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS lub istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS oraz niezależnie od tego, czy odnotowano u chorych znaczną poprawę według kryteriów ASDAS. W przypadku obecności w pracy, upośledzenia możliwości wykonywania pracy ogółem oraz upośledzenia aktywności w większości pozostałych analizowanych podgrup leczonych ADA odnotowano istotną klinicznie zmianę w porównaniu z wartością początkową.

Zarówno odpowiedź ASAS20, jak i odpowiedź ASAS40, ASAS50 i ASAS70 występowały znamienne statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. W przypadku odpowiedzi ASAS40 ocenianej w podgrupach istotną statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC odnotowano dla następujących subpopulacji: mężczyźni, rasa biała, wiek <40 r.ż., masa ciała  $\geq 70$  kg, czas trwania objawów <5 lat, nieprawidłowe stężenie CRP oraz hs-CRP, obecność HLA-B27, brak stosowania DMARD na początku badania, wynik w skali SPARCC  $\geq 2$ , nieobecność zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie oraz w podgrupie chorych z wynikiem  $\geq 2$  w skali SPARCC (dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa)

---

lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji. Znamienne statystycznie różnicę zaobserwowano również niezależnie od stosowania NLPZ na początku badania, obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI oraz IBD w wywiadzie. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano także w przypadku odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6 oraz remisji częściowej według kryteriów ASAS.

Choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, natomiast choroba o bardzo wysokiej aktywności występowała znamienne statystycznie częściej w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano także w przypadku średniej zmiany wyniku według kryteriów ASDAS, a także w przypadku odsetka chorych z istotną klinicznie oraz znaczną poprawą według tych samych kryteriów.

W ocenie badacza aktywność choroby nie różniła się w sposób istotny statystycznie między grupą ADA i PLC (jednak zmianę względem wartości początkowych uznano za istotnie statystycznie większą w grupie ADA). Z kolei w ocenie chorego oba te parametry uległy istotnej statystycznie poprawie.

Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. Wynik oceniający poranną sztywność stawów w skali BASDAI był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC oraz istotny klinicznie w porównaniu z wartością początkową podaną w badaniu. Aktywność choroby w skali BASDAI również była niższa w grupie ADA, przy czym nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami (jednak zmianę względem wartości początkowych uznano za istotnie statystycznie i klinicznie większą w grupie ADA).

Stan zapalny oraz poranna sztywność stawów skali BASDAI uległy istotnie statystycznie większej poprawie w grupie ADA niż w grupie PLC. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów (średniego wyniku oraz zmiany wyniku w porównaniu z wartością początkową), liczby tkliwych stawów oraz liczby palców kielbaskowatych. Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej w porównaniu z wartością początkową była jednakowa w obu grupach. Różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku zapalenia przyczepów ścięgniętych (kryteria MASES) oraz zapalenia rozciągna podeszwowego, a także w odniesieniu do wyników w skali BASMI (ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych).

---

W grupie ADA istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych osiągnął poprawę sprawności fizycznej w skali BASFI w porównaniu z grupą PLC (nie odnotowano jednak różnic w przypadku średniego wyniku oraz zmiany wyniku względem wartości początkowych). Należy jednak zauważyć, że w przeciwieństwie do grupy PLC, zmiana wyniku w grupie ADA w porównaniu z wartością początkową była istotna klinicznie (> 1 punkt).

Liczba wizyt lekarskich była porównywalna w grupie ADA i w grupie PLC. Istotny statystycznie wynik na korzyść ADA odnotowano natomiast w przypadku zmiany nasilenia bólu w ocenie chorego, zmiany nasilenia całkowitego bólu pleców oraz zmiany nasilenia bólu nocnego. Zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa oraz dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI była znamienne statystycznie większa w grupie ADA niż w grupie PLC. Należy także zauważyć, że w grupie ADA zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych była także istotna klinicznie.

Średnie stężenie CRP (oraz zmiana stężenia CRP i hs-CRP) było istotnie statystycznie niższe w grupie ADA niż w grupie PLC.

### **Ocena bezpieczeństwa**

Nie zaobserwowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie ADA, jak i w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem występowały u zbliżonego odsetka chorych leczonych adalimumabem i otrzymujących PLC. Wyjątek stanowiło zapalenie nosogardzieli, które odnotowano u 7,4% chorych w grupie ADA oraz u 1% w grupie PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym także inne istotne zdarzenia) oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), tj. u 8,4% chorych w grupie ADA i u 3,1% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano także u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach. Jedynymi zdarzeniami występującymi istotnie statystycznie częściej w grupie ADA były zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%).

---

### **Długookresowa analiza skuteczności**

Długookresowa analiza skuteczności przedstawiona została do 52 tygodnia leczenia adalimumabem (najdłuższy dostępny okres obserwacji). Odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS40 utrzymała się u prawie połowy chorych leczonych adalimumabem (45,5%). Odpowiedź według kryteriów ASAS20 oraz BASDAI50 uzyskał taki sam odsetek chorych (54,5%). Częściowa remisja według kryteriów ASAS wystąpiła u 18,2% chorych. Wynik w skali BASDAI uległ poprawie w porównaniu z wartością początkową, a zmiana ta była istotna klinicznie. Poprawie uległo także stężenie CRP i po 52 tygodniach leczenia znajdowało się w prawidłowym zakresie referencyjnym.

### **Długookresowa analiza bezpieczeństwa**

W czasie 52 tygodni nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych, z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 10,9% chorych (5 zdarzeń). Zdarzenia niepożądane odnotowano niemal u wszystkich chorych (97,8%). Nie podano szczegółowych danych, która z kategorii zdarzeń występowała najczęściej.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W dokumentach analizowanych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na występowanie potencjalnie związanego ze stosowaniem adalimumabu ryzyka rozwoju zakażeń, reaktywacji gruźlicy i zapalenia wątroby typu B, zaburzeń neurologicznych, reakcji alergicznych, nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych, reakcji hematologicznych, zastoinowej niewydolności serca oraz zjawisk autoimmunizacyjnych.

Głównymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem certolizumabu pegol, wymienianym w dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa, były zakażenia, możliwość reaktywacji gruźlicy i zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zastoinowa niewydolność serca, reakcje hematologiczne, zaburzenia neurologiczne, reakcje nadwrażliwości, immunosupresja oraz zjawiska autoimmunizacyjne.

W oparciu o zgłoszenia z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, stwierdzono, że zarówno wśród chorych otrzymujących adalimumab, jak i u chorych stosujących certolizumab pegol najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądka i jelit.

---



W związku z powyższym profil bezpieczeństwa adalimumabu i certolizumabu pegol można uznać za zbliżony. Z kolei profil korzyści do ryzyka adalimumabu określono jako pozytywny.

### **Wnioski**

Analiza skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem wykazała, że korzyści uzyskane ze stosowania tych leków u chorych na nr-axSpA są porównywalne. Natomiast w porównaniu z BSC w większości punktów końcowych wykazano istotną statystycznie (a także w części punktów istotną klinicznie) przewagę adalimumabu. Analiza profilu bezpieczeństwa adalimumabu i etanerceptu również wykazała brak istotnych statystycznie różnic między ocenianymi lekami. Z kolei na podstawie dodatkowej oceny bezpieczeństwa dla adalimumabu i certolizumabu pegol, można wnioskować o zbliżonych profilach bezpieczeństwa obu leków. W przypadku porównania z BSC profil bezpieczeństwa ADA i BSC należy uznać za zbliżony.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie adalimumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

## **9. Dyskusja**

Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na zbliżoną skuteczność adalimumabu oraz certolizumabu pegol i etanerceptu. Można także wnioskować, że wymienione leki cechuje zbliżony profil bezpieczeństwa. Na podstawie porównania z BSC można stwierdzić, że adalimumab wykazuje wysoką skuteczność, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny.

Jakość wszystkich opublikowanych danych uznano za wysoką (wyjątek stanowi odpowiedź według kryteriów ASAS ogółem oraz odpowiedź według kryteriów ASAS20, którym obniżono jakość do średniej – szczegóły opisano w rozdziale 7). Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z podwójnym zaślepieniem. Grupy, choć nie były liczne, wydają się odpowiadać populacji docelowej, gdyż w analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy z aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian

---

radiograficznych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne, na podstawie których wykonano porównanie pośrednie. W analizowanych badaniach uczestniczyli chorzy z aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, przy czym nie określono, czy jest to postać ciężka schorzenia. Należy jednak podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej spondyloartropatii osiowej (z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że nie została ona wypracowana). W związku z tym, można uznać, że populacja biorąca udział w badaniach odpowiada populacji docelowej. Przy tym warto wspomnieć, że jako dodatkową analizę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu, przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z fazy przedłużonej badania randomizowanego *Haibel 2008*. Ponadto wykonano szeroką uzupełniającą ocenę bezpieczeństwa dla adalimumabu (m.in. na podstawie PSUR, ChPL oraz ADRReports) oraz certolizumabu (m.in. na podstawie ChPL oraz danych z ADRReports). Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa opracowania wtórne, w których analizowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w porównaniu z placebo. Opracowania te dotyczyły badań, które uwzględniono w niniejszej analizie. Zgodnie z wynikami analizowanych opracowań można wnioskować, że adalimumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych (m.in. poprawia sprawność fizyczną i jakość życia oraz zmniejsza aktywność choroby). Dodatkowo, zgodnie z wynikami przeglądów, u chorych leczonych adalimumabem nie odnotowano działań niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia.

W rejestrze badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone badanie (*ABILITY-1*) dotyczące leczenia adalimumabem w populacji docelowej. Badanie to zostało uwzględnione w niniejszej analizie, jednak nie opublikowano do tej pory wyników dla fazy przedłużonej tego badania. Wyniki te mogłyby zostać przedstawione w ramach długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (do 156 tygodni). Warto jednak wspomnieć, że w ramach niniejszej analizy przedstawiono długookresową ocenę adalimumabu do 52 tygodnia, potwierdzającą utrzymanie efektów zdrowotnych. Nie odnaleziono innych niezakończonych

---

---

lub zakończonych i nieopublikowanych badań oceniających adalimumab w populacji docelowej, spełniających kryteria włączenia.

W ramach porównania pośredniego odnotowano tylko jedną istotną statystycznie różnicę (na korzyść certolizumabu pegol) w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego – znaczna poprawa według kryteriów ASDAS. Ogólne wnioskowanie o braku różnic między adalimumabem a certolizumabem pegol i etanerceptem nie może zatem ulec zmianie, gdyż wnioskowanie na podstawie przewagi zaledwie jednego punktu końcowego (drugorzędowego) byłoby znacznie ograniczone i niemiarodajne. W odniesieniu do pozostałych wyników jednoznacznie wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy między adalimumabem a certolizumabem pegol i etanerceptem. Istotną klinicznie zmianę wyniku względem wartości początkowych w grupie chorych stosujących ADA odnotowano także dla następujących punktów końcowych: wynik kwestionariusza SF-36, jakość życia według kwestionariusza EQ-5D, wynik kwestionariusza HAQ-S, ocena porannej sztywności stawów w skali BASDAI, aktywność choroby skali BASDAI, ocena sprawności fizycznej w skali BASFI oraz wskaźnik SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI. Siłę interwencji na podstawie parametrów NNT można ocenić jako wysoką, gdyż dla żadnego z punktów końcowych, dla których obliczano ten parametr, jego wartość nie przekraczała 8.

Spondyloartropatia osiowa jest chorobą, która zwykle dotyczy osób w wieku produkcyjnym, zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Objawy axSpA mają znaczny wpływ na zdolność do pracy i jakość życia chorego. Co więcej, schorzenie to może niekorzystnie wpływać na długość życia chorych ze względu na występujące powikłania. Dla chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są leki anty-TNF, do których zalicza się m.in. adalimumab. Dzięki odpowiednio zastosowanej terapii, chorzy mogą dłużej zachować sprawność oraz zdolność do wykonywania pracy. Przyczynia się to jednocześnie do zwiększenia możliwości powrotu chorych do aktywności zawodowej.

---

## 10. Załączniki

### 10.1. Definicje siły zaleceń oraz poziomów dowodów przedstawionych w wytycznych klinicznych

Tabela 103. Definicje siły zaleceń oraz poziomów dowodów przedstawionych w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Siła zalecenia/ poziom dowodów	Opis
CRA-SPARCC 2014	A/I	Silna rekomendacja. Na podstawie metaanaliz, przeglądów systematycznych z badań randomizowanych lub pojedynczych badań randomizowanych
	B/I	Średnia siła zalecenia. Na podstawie ekstrapolacji z metaanaliz, przeglądów systematycznych z badań randomizowanych lub pojedynczych badań randomizowanych
	B/II	Średnia siła zalecenia. Na podstawie metaanaliz, przeglądów systematycznych z badań obserwacyjnych, pojedynczych badań obserwacyjnych lub analiz <i>post hoc</i> bądź analiz w podgrupach z badań randomizowanych
	D/IV	Konsensus na podstawie opinii ekspertów opartych na niewielkiej ilości dowodów
Robinson 2014	B/1	W odniesieniu do siły zaleceń i poziomów dowodów jakich użyto w wytycznych odwołano się do publikacji, w której nie wytłumaczono wskazanych sił zaleceń i poziomów dowodów.
	D/2	
	C/2	
SFR 2014	A	Wytyczne oparte na dowodach poziomu 1 – metaanaliza badań randomizowanych lub co najmniej 1 badanie randomizowane
	C	Wytyczne oparte na dowodach poziomu 3 – badania opisowe lub ekstrapolacja z dowodów 1-2 poziomu
	D	Wytyczne oparte na dowodach poziomu 4 –opinia eksperta lub ekstrapolacja z dowodów 1-3 poziomu
SSR 2010	A/1a	Przeгляд systematyczny homogenicznych badań klinicznych
	A/1b	Wytyczne na podstawie badań klinicznych (z wąskimi przedziałami ufności)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Siła zalecenia/ poziom dowodów	Opis
	A/1c	Wytyczne na podstawie badań klinicznych „wszystko albo nic” tj. zanim leczenie było dostępne w każdym przypadku choroba prowadziła do zgonu, jednak obecnie leczenie przyczynia się do tego, że u części chorych nie występuje zgon lub jeśli u części chorych choroba prowadziła do zgonu, a teraz zgon nie występuje dzięki stosowanemu leczeniu
	B/2b	Pojedyncze badanie kohortowe lub niskiej jakości badanie kliniczne (np. <i>follow up</i> dla <80% chorych)
	C/4	Wytyczne na podstawie serii przypadków oraz słabej jakości badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne). Jako słabą jakość badania kohortowego rozumiano brak jasno zdefiniowanych grup uczestniczących w badaniu i/lub brak pomiaru ekspozycji i wyników w ten sam, obiektywny sposób w obu badanych grupach i/lub brak identyfikacji i kontroli czynników zakłócających i/lub brak wystarczająco długiego oraz pełnego okresu obserwacji. Jako słabej jakości badania kliniczno-kontrolne rozumiano brak jasno zdefiniowanych grup uczestniczących w badaniu i/lub brak pomiaru ekspozycji i wyników w ten sam, obiektywny sposób w obu badanych grupach i/lub brak identyfikacji i kontroli czynników zakłócających
	D/5	Wytyczne na podstawie opinii eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub opartej na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub „pierwszych zasadach”

## 10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

**Tabela 104**

**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects With Axial Spondyloarthritis	NCT00939003	Badanie zakończone, nieopublikowane wyniki końcowe otwartej fazy badania	AbbVie (aktualnie, uprzedni sponsor Abbott)	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Krótkookresowa i długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w leczeniu chorych na axSpA (bez ZZSK i łuszczykowego zapalenia stawów).	Lipiec 2009	Sierpień 2013

Data ostatniego wyszukiwania: 19.06.2015 r.

### 10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 105.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthrosis OR spondyloarthropathy OR "spinal arthritis" OR "spinal arthritides" OR "vertebral arthritis" OR "vertebral osteo-arthritis" OR "vertebral osteoarthritis" OR AxSpA OR "axial SpA" OR "nr-axial SpA" OR "AxSpA")	20931	232	4246
#2	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa OR LU200134)	4479	929	10394
#3	#1 AND #2	569	58*	169
#4	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	379865	n/d	433193
#5	#3 AND #4	47	n/d	10

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (51), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 7 (w tym 6 Cochrane Reviews oraz 1 w Technology Assessment)

\*\*tn dodatkowo dla #2 oraz pt dodatkowo dla #4

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

Tabela 106.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthrosis OR spondyloarthropathy OR "spinal arthritis" OR "spinal arthritides" OR "vertebral arthritis" OR "vertebral osteo-arthritis" OR "vertebral osteoarthritis" OR AxSpA OR "axial SpA" OR "nr-axial SpA" OR "AxSpA")	20931	232	4246
#2	(D2E7 or Humira or adalimumab or trudexa OR LU200134)	4479	929	10394
#3	#1 AND #2	569	58*	169
#4	(study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)	11086512	n/d	10963676

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#5	#3 AND #4	398	n/d	138

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (51), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 7

\*\*tn dodatkowo dla #2 oraz pt dodatkowo dla #4

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

### Tabela 107.

#### Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]**
#1	(spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthritis OR spondyloarthropathy OR "spinal arthritis" OR "spinal arthritides" OR "vertebral arthritis" OR "vertebral osteo-arthritis" OR "vertebral osteoarthritis" OR AxSpA OR "axial SpA" OR "nr-axial SpA" OR "AxSpA")	20931	232	4246
#2	(certolizumab OR Cimzia OR CDP870 OR "CDP 870" OR CDP870 OR "pha 738144" OR pha73814)	635	203	2222
#3	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001)	12666	1010	11134
#4	#2 OR #3	13100	1165	12557
#5	#1 AND #4	942	61*	245
#6	random OR random*	970368	n/d	995752
#7	#5 AND #6	196	n/d	80

\*\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (51), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 10

\*\*tn dodatkowo dla #2 i #3 oraz pt dodatkowo dla #6

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.



## 10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 108.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	(adalimumab OR humira) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	2
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	(adalimumab OR humira) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	79
	(certolizumab OR cimzia) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	34
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	(adalimumab OR humira) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	3
	(certolizumab OR cimzia) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	3
<b>Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports)</b> <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	adalimumab	1
	certolizumab	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.nih.gov/">http://www.nih.gov/</a>	(adalimumab OR humira) AND ("axial spondyloarthropathy" OR "axial spondyloarthritis")	4
<b>URPLWMIPIB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	adalimumab OR humira	4
	certolizumab OR cimzia	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 19.06.2015 r.

## 10.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Callhoff 2015 [60]
<b>METODYKA</b>
<p><b>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</b></p> <p><b>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;</li> <li>2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;</li> <li>3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;</li> <li>4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak;</li> <li>5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak;</li> </ol> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IA;</p> <p><b>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):</b> w ramach przeglądu przeszukano bazy PubMed oraz Web of Knowledge. Wyszukiwanie przeprowadzono 20 czerwca 2013 roku. Aktualizacja wyszukiwania została wykonana 10 grudnia 2013 roku<sup>90</sup>;</p> <p><b>Liczba publikacji włączonych:</b> do przeglądu włączono łącznie 20 publikacji, w tym 15 dla populacji chorych na ZZSK, 4 publikacje dotyczące chorych na nr-axSpA oraz 1 publikację przedstawiającą wyniki dla obu analizowanych w ramach przeglądu populacji chorych. Wśród badań dla populacji chorych na nr-axSpA, do przeglądu włączono 2 badania oceniające skuteczność ADA względem PLC.</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d.</p>
<b>CEL PRZEGLĄDU</b>
<p>Celem odnalezionego przeglądu było porównanie skuteczności anty-TNF (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu) względem placebo u chorych na nr-axSpA oraz u chorych na ZZSK.</p>
<b>KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ</b>
<p><b>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badania randomizowane, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność anty-TNF (stosowanych w zarejestrowanych dawkach<sup>91</sup>) względem PLC<sup>92</sup>;</li> <li>⊗ czas trwania fazy podwójnie zaślepionej badania wynoszący ≥12 tygodni;</li> <li>⊗ rozpoznanie na podstawie zmodyfikowanych nowojorskich kryteriów ZZSK lub kryteriów nr-axSpA<sup>93</sup>;</li> <li>⊗ dane dotyczące wyniku w skali BASFI – wynik początkowy oraz wyniki dla fazy podwójnie zaślepionej badania;</li> <li>⊗ publikacje w języku angielskim.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uprzednie stosowanie anty-TNF<sup>94</sup>.</li> </ul>

<sup>90</sup> w ramach przeglądu oceniano także referencje z odpowiednich publikacji oraz abstrakty konferencyjne z kongresu Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. *European League Against Rheumatism Rheumatism*) z 2013

<sup>91</sup> tj. ADA w dawce 40 mg podawany co 2 tyg., CERT stosowany w dawce 400 mg w 0., 2., i 4. tyg. leczenia, a następnie w dawce 200 mg co 2 tyg. lub 400 co 4 tyg., ETA podawany w dawce 25 mg 2 razy w tyg. lub 50 mg raz w tyg., golimumab w dawce 50 mg stosowany podskórnym co 4 tyg. oraz INF w dawce 5mg/kg m.c. stosowany co 8 tyg.

<sup>92</sup> do przeglądu mogły zostać włączone badania, w których chorzy w grupie kontrolnej i/lub badanej stosowali leczenie wspomagające – NLPZ i kortykosteroidy

<sup>93</sup> badania, w których uczestniczyli chorzy z obu analizowanych populacji, mogły zostać włączone do przeglądu, jeżeli chorzy na ZZSK lub chorzy na nr-axSpA stanowili ponad 80% chorych uczestniczących w badaniu ogółem lub wyniki dla obu populacji zostały przedstawione oddzielnie

<b>Callhoff 2015 [60]</b>					
<b>Badanie*</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Komparator</b>	<b>Wskazanie</b>	<b>Liczba chorych</b>
<i>ABILITY-1</i>	12 tygodni (faza zaślepienia)	ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA	Chorzy dorośli na aktywną nr-axSpA.	Grupa ADA: N=91 Grupa PLC: N=94
<i>Haibel 2008</i>					Grupa ADA: N=22 Grupa PLC: N=24
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ średnia zmiana wyniku w skali BASDA oceniającej aktywność choroby;</li> <li>⊗ średnia zmiana wyniku w skali BASFI;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie ASAS40.</li> </ul>					

\* w ramach analizy przedstawiono jedynie publikacje przedstawiające dane dla porównania ADA vs PLC, szczegółowa charakterystyka wymienionych badań została przedstawiona w załączniku 10.6

<sup>94</sup> dopuszczalne było stosowanie przez chorych w przeszłości innych terapii biologicznych

**De La Mata 2011 [61]**

**METODYKA**

**Przegląd systematyczny (bez metaanalizy)**

**Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):**

1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak;
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak;
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak;
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak;
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IB;

**Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania):** w ramach przeglądu przeszukano następujące bazy danych: Medline (od 1961 roku do lipca 2009), Embase (od 1961 roku lipca 2009) oraz Cochrane Library – baza CENTRAL (do lipca 2009 roku). Wykonano także uzupełniające wyszukiwanie ręczne dla referencji z włączonych badań oraz danych dostarczonych przez ekspertów;

**Liczba publikacji włączonych:** do przeglądu włączono łącznie 9 publikacji, w tym 7 dla populacji chorych na SpA nieodróżnicowaną (główny przegląd) i 2 publikacje dotyczące chorych na nr-axSpA (dodatkowe wyszukiwanie<sup>95</sup>). Wśród badań dla populacji chorych na axSpA, do przeglądu włączono 1 badanie oceniające skuteczność ADA względem PLC.

**Sponsor:** b/d.

**CEL PRZEGLĄDU**

Celem odnalezionego przeglądu była ocena skuteczności opcji terapeutycznych stosowanych u chorych na SpA nieodróżnicowaną (oraz SpA osiową).

**KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ**

**Kryteria włączenia badań pierwotnych:**

- ⊗ badania randomizowane, kohortowe oraz opisy przypadków (liczba chorych N ≥3);
- ⊗ badania na dorosłych chorych na SpA nieodróżnicowaną według kryteriów ESSG – badania na chorych na axSpA włączano wyłącznie pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane dla chorych na SpA nieodróżnicowaną;
- ⊗ badania oceniające następujące interwencje: NLPZ, DMARD (cyklofosfamid i chlorambucyl), anty-TNF (ADA, ETA, INF), anakinra, abatacept, bisfosfoniary lub talidomid – brak ograniczeń odnośnie dawkowania i drogi podania leków;
- ⊗ badania przedstawiające wyniki dla następujących punktów końcowych: aktywność choroby w skali BASDAI, ból ogółem, liczba opuchniętych stawów, liczba tkliwych stawów, ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, jakość życia, wskaźnik OB, stężenie CRP oraz ocena radiologiczna;
- ⊗ publikacje w języku angielskim, francuskim i hiszpańskim.

**Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:**

- ⊗ b/d.

Badanie*	Okres obserwacji	Interwencja	Komparator	Wskazanie	Liczba chorych
<i>Haibel 2008</i>	12 tygodni (faza zaślepienia)	ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg.	Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA	Dorośli chorzy na aktywną nr-axSpA.	Grupa ADA: N=22 Grupa PLC: N=24

**PUNKTY KOŃCOWE**

- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI

<sup>95</sup> powodem wykonania dodatkowego wyszukiwania było opublikowanie badań dotyczących populacji chorych z rozpoznaniem określonym na podstawie nowych kryteriów ASAS po zakończeniu głównego przeglądu badań

**De La Mata 2011 [61]**

- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego i badacza;
- ⊗ odpowiedź na leczenie ASAS40 i ASAS20;
- ⊗ poranna sztywność stawów;
- ⊗ ból ogółem i ból nocny;
- ⊗ zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES;
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ częściowa remisja;
- ⊗ obrzęk stawów;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

\* w ramach analizy przedstawiono jedynie publikację przedstawiającą dane dla porównania ADA vs PLC, szczegółowa charakterystyka badania została przedstawiona w rozdziale 10.6

## 10.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 10.6.1. Badania oceniające adalimumab w porównaniu z placebo

ABILITY-1 (publikacje van Der Heijde 2016, Sieper 2013 i EMA 2012) [64, 62]	
METODYKA	
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, wieloośrodkowe, międzynarodowe (uwzględniono jedynie wyniki z fazy zaślepionej)</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja centralna, przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (IVR, ang. <i>interactive voice response</i>) chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne (przez 12 tygodni);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> interwencja kontrolna była podawana w taki sam sposób jak ADA (opis zaślepienia nie jest wystarczający, aby przyznać punkt w skali Jadad);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 6 (3,2%) ze 185 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie ADA utracono 4 (4,4%) z 91 chorych<sup>96</sup>, w tym 1 (1,1%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 3 (3,2%) chorych z powodu innych przyczyn (brak skuteczności leczenia, cięża lub naruszenie kryteriów włączenia do badania);</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono 2 (2,1%) z 94 chorych<sup>97</sup>, w tym 1 (1,1%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,1%) chorego z powodu innych przyczyn (brak skuteczności leczenia, cięża lub naruszenie kryteriów włączenia do badania);</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku z wykluczeniem 7 chorych (4 chorych w grupie ADA i 3 chorych w grupie PLC) z uwagi na niestosowanie się do zaleceń przez osoby przeprowadzające badanie w jednym z ośrodków;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Abbott Laboratories;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 37 (Australia, Belgia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Hiszpania, Holandia, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 144 tygodnia dla chorych, którzy ukończyli fazę zaślepienia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	

<sup>96</sup> do grupy ADA zrandomizowano łącznie 95 chorych, jednak wykluczono 4 (4,2%) chorych z uwagi na niestosowanie się do zaleceń w jednym z ośrodków przez osoby przeprowadzające badanie (wyniki dla tych chorych zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa)

<sup>97</sup> do grupy PLC zrandomizowano łącznie 97 chorych, jednak wykluczono 3 (3,1%) chorych z uwagi na niestosowanie się do zaleceń w jednym z ośrodków przez osoby przeprowadzające badanie (wyniki dla tych chorych zostały uwzględnione w analizie bezpieczeństwa)

**ABILITY-1 (publikacje van Der Heijde 2016, Sieper 2013 i EMA 2012) [64, 62]**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ ≥18 r.ż.;
- ⊗ osiowa SpA (rozpoznanie według kryteriów ASAS);
- ⊗ choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥4 oraz całkowity ból pleców ≥4);
- ⊗ brak wystarczającej odpowiedzi na NLPZ, brak tolerancji leków z tej grupy lub przeciwwskazania do ich zastosowania (na podstawie oceny klinicznej przeprowadzonej przez badacza);
- ⊗ przewlekły ból pleców (trwający co najmniej 3 miesiące), który rozpoczął się przed 45 r.ż.;
- ⊗ aktywne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych (obecnie lub w wywiadzie) widoczne w badaniu MRI ze stwierdzonym obrzękiem szpiku kości/zapaleniem kości wskazującym na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych z SpA oraz spełnienie co najmniej jednego z kryteriów wskazanych poniżej lub obecność HLA-B27 oraz spełnienie co najmniej dwóch kryteriów wskazanych poniżej (innych niż obecność HLA-B27):
  - ból pleców o charakterze zapalnym definiowany jako obecność w czasie kwalifikacji co najmniej 4 z 5 parametrów: 1) początek choroby <40 r.ż.; 2) przebieg podstępny choroby; 3) poprawa w czasie ćwiczeń fizycznych; 4) brak poprawy w czasie odpoczynku; 5) ból nocny zmniejszający nasilenie po wstaniu;
  - zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie);
  - zapalenie przyczepów ścięgniętych w obrębie pięty (obecnie lub w wywiadzie);
  - zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka potwierdzone przez okulistę (obecnie lub w wywiadzie);
  - palce kielbaskowate (obecnie lub w wywiadzie);
  - choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego (obecnie lub w wywiadzie);
  - dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie (ból pleców ustąpił lub uległ zmniejszeniu po 24 lub 48 godzinach od podania pełnej dawki NLPZ);
  - SpA w wywiadzie rodzinnym;
  - dodatni wynik HLA-B27;
  - zwiększone stężenie CRP.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- ⊗ łuszczyca, łuszcycowe zapalenie stawów lub ZZSK (obecnie lub w wywiadzie);
- ⊗ stan zapalny stawów o innej etiologii niż axSpA;
- ⊗ uprzednie stosowanie leków biologicznych;
- ⊗ stosowanie leków przeciwreumatycznych w II linii leczenia, oprócz metotreksatu, sulfasalazyny, hydrochlorochiny, azatiopiryny w czasie 28 dni przed kwalifikacją;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów jako iniekcji podawanych dostawowo lub do kręgosłupa w czasie 28 dni przed kwalifikacją;
- ⊗ objawy pozastawowe (np. IBD, zapalenie błony naczyniowej oka), niestabilne klinicznie odnotowane na co najmniej 30 dni przed kwalifikacją.

**Dane demograficzne\***

Parametr	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	91	94
Mężczyźni, n (%)	44 (48,4)	40 (42,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]	37,6 (11,3)	38,4 (10,4)
Rasa biała, n (%)	91 (100,0)	91 (96,8)
Czas występowania objawów, średnia (SD) [lata]	10,1 (9,0)	10,1 (8,8)
Czas od rozpoznania do kwalifikacji, średnia (SD) [lata]	2,7 (4,2)	3,0 (3,8)
Leczenie wspomagające z zastosowaniem DMARD, n (%)	17 (18,7)	16 (17,0)
Leczenie wspomagające z zastosowaniem NLPZ, n (%)	72 (79,1)	74 (78,7)
Ból pleców o charakterze zapalnym w wywiadzie, n (%)	88 (96,7)	91 (96,8)
Dodatni wynik HLA-B27 w wywiadzie, n (%)	75 (82,4)	70 (74,5)
Dobra odpowiedź na leczenie NLPZ w wywiadzie, n (%)	64 (70,3)	70 (74,5)

<b>ABILITY-1 (publikacje van Der Heijde 2016, Sieper 2013 i EMA 2012) [64, 62]</b>				
Zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie), n (%)		32 (35,2)	49 (52,1)	
Zwiększone stężenie CRP w wywiadzie <sup>#</sup> , n (%)		36 (39,6)	36 (38,3)	
Zapalenie przyczepów ścięgniętych w obrębie pięty, n (%)		36 (39,6)	38 (40,4)	
SpA w wywiadzie rodzinnym, n (%)		28 (30,8)	23 (24,5)	
Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie), n (%)		12 (13,2)	10 (10,6)	
Palce kielbaskowate (obecnie lub w wywiadzie), n (%)		10 (11,0)	10 (10,6)	
IBD (obecnie lub w wywiadzie), n (%)		4 (4,4)	6 (6,4)	
Aktywność choroby w skali BASDAI, średnia (SD) [0-10 punktów]		6,4 (1,5)	6,5 (1,6)	
Aktywność choroby według kryteriów ASDAS, średnia (SD)**		3,2 (0,8)	3,4 (0,8)	
Aktywność choroby w ocenie chorego, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]		6,8 (1,8)	6,8 (1,9)	
Całkowity ból pleców, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]		6,9 (1,8)	7,0 (1,7)	
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]***		4,5 (1,9)	4,9 (2,3)	
Zapalenie/poranna sztywność stawów, średnia (SD) [0-10 punktów]^		6,5 (2,0)	6,7 (2,1)	
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]###		6,8 (11,8)	7,6 (10,2)	
Zwiększone stężenie CRP, n (%)		29 (31,9)	37 (39,4)	
Zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES, [0-13 punktów]	Średnia (SD)	3,5 (3,6)	3,9 (3,4)	
	>0, n (%)	63 (69,2)	70 (74,5)	
Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, średnia (SD) [wynik liniowy, 0-10 punktów]***		2,7 (1,3)	2,7 (1,2)	
Ocena stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36, średnia (SD) [0-100 punktów]		33,9 (7,7)	33,1 (8,3)	
Ocena stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S, średnia (SD) [0-3 punkty]		1,0 (0,6)	1,1 (0,6)	
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI (według wskaźnika SPARCC), średnia (SD) [0-72 punkty]###	Średnia (SD) [0-72 punkty]###	5,1 (9,5)	4,7 (9,9)	
	n (%)	46 (50,5)	43 (45,7)	
Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI (według wskaźnika SPARCC), średnia (SD) [0-108 punktów]^		4,1 (5,3)	4,6 (6,3)	
<b>Dane demograficzne w podziale na uzyskanie danego punktu końcowego w 12. tygodniu leczenia (dane łączne dla ADA i PLC)</b>				
Parametr	Odpowiedź wg kryteriów ASAS40		Choroba nieaktywna wg kryteriów ASDAS	
	Tak	Nie	Tak	Nie
Liczba chorych	47	132	26	150
Mężczyźni, n (%)	31 (66,0)	49 (37,1)	19 (73,1)	59 (39,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,0 (11,0)	38,8 (10,5)	32,7 (10,0)	38,7 (10,7)
Czas występowania objawów, średnia (SD) [lata]	8,2 (7,1)	10,4 (9,1)	8,2 (7,6)	10,1 (8,9)
Czas od rozpoznania do kwalifikacji, średnia (SD)	3,1 (3,8)	2,6 (3,8)	2,7 (3,3)	2,7 (3,9)



<b>ABILITY-1 (publikacje van Der Heijde 2016, Sieper 2013 i EMA 2012) [64, 62]</b>					
[lata]					
Aktywność choroby w skali BASDAI, średnia (SD) [0-10 punktów]	6,1 (1,5)	6,6 (1,5)	5,8 (1,5)	6,6 (1,5)	
Aktywność choroby w ocenie chorego, średnia (SD) [0-100 cm w skali VAS]	62,8 (18,0)	68,9 (18,3)	60,0 (18,0)	68,6 (18,4)	
Ból pleców, średnia (SD) [0-100 cm w skali VAS]	63,5 (16,3)	71,3 (17,8)	60,7 (18,6)	70,7 (17,2)	
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD) [0-100 cm w skali VAS]	42,8 (20,01)	48,0 (21,7)	36,8 (18,3)	48,9 (21,3)	
Zapalenie/poranna sztywność stawów, średnia (SD) [0-10 punktów]	6,2 (1,8)	6,8 (2,1)	5,8 (1,7)	6,7 (2,0)	
Ocena stanu zdrowia według kwestionariusza HAQ-S, średnia (SD) [0-3 punkty]	0,9 (0,6)	1,0 (0,5)	0,9 (0,4)	1,0 (0,6)	
Ocena stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36, średnia (SD) [0-100 punktów]	35,1 (7,3)	33,3 (8,0)	35,0 (7,1)	33,4 (7,9)	
Zatrudnienie, n (%)	34 (72,3)	87 (65,9)	19 (73,1)	99 (66,0)	
Procentowa ocena upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP, średnia (SD)^^^	Nieobecność w pracy	6,1 (13,7)	11,4 (23,3)	16,1 (26,8)	8,9 (19,9)
	Obecność w pracy	38,5 (25,0)	45,8 (25,8)	39,4 (26,0)	44,7 (25,6)
	Upośledzenie możliwości wykonywania pracy ogółem	40,6 (26,0)	50,9 (28,1)	47,0 (29,0)	48,4 (27,7)
	Upośledzenie aktywności	48,9 (23,7)	59,6 (25,0)	50,4 (21,1)	58,0 (25,4)
<b>INTERWENCJA</b>					
<p><b>Interwencja badana:</b> ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany samodzielnie przez chorego co 2 tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.</p> <p>Roztwór do wstrzykiwań podawano w wypełnionych uprzednio 1-mililitrowych strzykawkach.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy mogli otrzymywać NLPZ, prednizon (<math>\leq 10</math> mg/dobę), metotreksat (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), sulfasalazyne (<math>\leq 3</math> g/dobę) i/lub azatioprynę<sup>98</sup> (<math>\leq 150</math> mg/dobę) lub hydroksychlorochinę (<math>\leq 400</math> mg/dobę). Wymienione leki mogły być podawane wyłącznie, jeśli stosowane przez chorych dawki były ustabilizowane przed kwalifikacją do badania i pozostały stałe przez pierwsze 24 tygodnie trwania badania (dawki mogły być modyfikowane jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych).</p>					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie (porównanie pośrednie):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ogółem i w podgrupach);</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;</li> <li>⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;</li> <li>⊗ znaczna poprawa według kryteriów ASDAS</li> <li>⊗ choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS;</li> <li>⊗ zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI;</li> <li>⊗ zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI;</li> <li>⊗ stężenie hs-CRP.</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (porównanie pośrednie):</b></p>					

<sup>98</sup> azatiopryna nie mogła być stosowana z innymi DMARD

**ABILITY-1 (publikacje van Der Heijde 2016, Sieper 2013 i EMA 2012) [64, 62]**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego;
- ⊗ wyniki dla chorych otrzymujących w czasie fazy zaślepionej PLC, a w czasie fazy otwartej ADA (wyjątek stanowiły wyniki dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa, ponieważ nie przedstawiono innych danych);
- ⊗ wyniki po zmianie dawkowania.

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie (porównanie z PLC):**

- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz SF-36, kwestionariusz EQ-5D, kwestionariusz HAQ-S, kwestionariusza WPAI-SHP, akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS, zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS) (ogółem i w podgrupach);
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40, ASAS50, ASAS70);
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;
- ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
- ⊗ aktywność choroby według kryteriów ASDAS (odsetek chorych i zmiana wyniku);
- ⊗ istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS;
- ⊗ znaczna poprawa według kryteriów ASDAS;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie badacza;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊗ zmiana oceny stanu zapalnego/porannej sztywności stawów w skali BASDAI;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ liczba tkliwych stawów;
- ⊗ liczba palców kielbaskowatych;
- ⊗ zajęcie klatki piersiowej;
- ⊗ zapalenie przyczepów ścięgniętych według kryteriów MASES;
- ⊗ zapalenie przyczepów ścięgniętych rozciągniętego podszwawego;
- ⊗ ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- ⊗ poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2);
- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ liczba wizyt lekarskich;
- ⊗ nasilenie bólu (ogółem, pleców, nocnego);
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI;
- ⊗ zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI;
- ⊗ zmiana stężenia CRP i hs-CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

\* przedstawiono jedynie dane demograficzne dla chorych ogółem (nie uwzględniono danych dla podgrupy chorych z rozpoznaniem axSpA na podstawie wyniku badania obrazowego – MRI+ oraz podgrupy chorych z rozpoznaniem axSpA na podstawie oceny klinicznej – HLA-B27+, MRI-)

\*\* wynik dla N=87 chorych w grupie ADA i N=91 chorych w grupie PLC

\*\*\* wynik dla N=90 chorych w grupie ADA

# na podstawie danych medycznych wskazujących na stężenie CRP powyżej GGN przy jednoczesnym występowaniu bólu pleców

## standardowe stężenie CRP [mg/l] oraz stężenie CRP o wysokiej wrażliwości

### wynik dla N=91 chorych w grupie PLC

^ średni wynik w podskali 5 i 6 w skali BASDAI

^^ wynik dla N=90 chorych w grupie PLC

^^^ dla 122 zatrudnionych chorych

Haibel 2008 [63]		
METODYKA		
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, dwuośrodkowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne (przez 12 tygodni);</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> interwencja kontrolna była podawana w taki sam sposób jak ADA;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania (faza zaślepienia) nie utracono żadnego chorego. Z otwartej kontynuacji badania do 52 tygodnia utracono łącznie 8 (16,7%) z 46 chorych;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Abbott Laboratories;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 2 (Niemcy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 52 tygodnia;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>⊛ osiowa SpA bez zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (na podstawie zmian radiograficznych) – definiowana jako przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa tj. utrzymujący się <math>&gt;3</math> miesiące, wiek w chwili wystąpienia objawów choroby <math>&lt;50</math> r.ż. oraz spełnienie co najmniej 3 z 6 kryteriów (w tym 2 z pierwszych 3 kryteriów): ból pleców o charakterze zapalnym, dodatni wynik HLA-B27, aktywny stan zapalny<sup>99</sup> w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem NLPZ w wywiadzie, obecność (aktualnie lub w przeszłości) co najmniej 1 zmiany chorobowej umiejscowionej poza kręgosłupem<sup>100</sup> oraz SpA w wywiadzie rodzinnym;</li> <li>⊛ choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI <math>\geq 4</math> pomimo leczenia z zastosowaniem leków z grupy NLPZ);</li> <li>⊛ oporność na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowana jako brak odpowiedzi na co najmniej jeden lek z grupy NLPZ stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce – na podstawie oceny badacza);</li> <li>⊛ przerwanie leczenia z zastosowaniem DMARD lub prednizonu (bądź jego ekwiwalentu) stosowanego w dawce <math>&gt;7,5</math> mg/dobę, co najmniej 1 miesiąc przed kwalifikacją do badania;</li> <li>⊛ przerwanie leczenia z zastosowaniem leków biologicznych co najmniej 12 tygodni przed kwalifikacją do badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie oceny radiograficznej, definiowane według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>⊛ ciąża;</li> <li>⊛ niekontrolowane choroby współistniejące w wywiadzie;</li> <li>⊛ nieprawidłowe lub istotne klinicznie zmiany parametrów klinicznych lub wyników laboratoryjnych.</li> </ul>		
Dane demograficzne*		
Parametr	Grupa badana (ADA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	22	24

<sup>99</sup> rozpoznanie na podstawie opinii reumatologa i radiologa, nie zdefiniowano formalnych kryteriów określających aktywny stan zapalny

<sup>100</sup> np. przedni odcinek błony naczyniowej oka, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych

<b>Haibel 2008 [63]</b>		
Mężczyźni, n (%)	9 (40,9)	12 (50,0)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	38 (25; 64)	37 (26; 54)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]	7 (2; 16)	8 (1; 24)
Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	13 (59,1)	18 (75,0)
Obecność zmian w obrazie MRI*, n (%)	12 (54,5)	18 (75,0)
Dodatni wynik HLA-B27 oraz obecność zmian w obrazie MRI, n (%)	3 (13,6)	13 (54,2)
Ból pleców o charakterze zapalnym, n (%)	22 (100,0)	24 (100,0)
Dobra odpowiedź na leczenie NLPZ w wywiadzie**, n (%)	18 (81,8)	18 (75,0)
Obecność zmian chorobowych poza kręgosłupem, n (%)	15 (68,2)	18 (75,0)
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie, n (%)	4 (18,2)	1 (4,2)
Zapalenie stawów obwodowych, n (%)	7 (31,8)	7 (29,2)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych***, n (%)	18 (81,8)	13 (54,2)
Aktywność choroby w skali BASDAI, średnia (SD) [0-10 NRS]	6,5 (1,2)	6,2 (1,3)
Poranna sztywność stawów, średnia (SD) [0-10 NRS]^	5,8 (1,5)	6,2 (2,0)
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD) [0-10]	5,4 (2,0)	4,9 (1,6)
Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, średnia (SD) [0-10]	1,3 (1,2)	1,3 (1,6)
Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l]	6,2 (5,8)	7,8 (7,0)
Aktywność choroby w ocenie chorego, średnia (SD) [0-10 NRS]	6,6 (1,7)	6,7 (1,5)
Aktywność choroby w ocenie lekarza, średnia (SD) [0-10 NRS]	6,0 (1,2)	5,8 (1,1)
Ból ogółem, średnia (SD) [0-10 NRS]	7,2 (1,1)	7,1 (1,6)
Ból nocny, średnia (SD) [0-10 NRS]	7,0 (1,6)	6,4 (2,5)
Liczba obrzniętych stawów średnia (SD) [0-64]	0,6 (0,9)	1,7 (7,5)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES, średnia (SD) [0-13 punktów]	3,0 (2,6)	2,5 (3,3)
Ocena stanu zdrowia psychicznego według kwestionariusza SF-36, średnia (SD) [0-100 punktów]	41,3 (12,5)	43,6 (11,1)
Ocena stanu zdrowia fizycznego według kwestionariusza SF-36, średnia (SD) [0-100 punktów]	28,8 (7,6)	30,7 (6,0)
Jakość życia według kwestionariusza ASQoL <sup>101</sup> , średnia (SD) [0-18]	10,8 (3,7)	9,5 (3,0)
Jakość życia według kwestionariusza EQ-5D, średnia (SD) [0-1]	0,58 (0,3)	0,58 (0,3)
INTERWENCJA		
<b>Interwencja badana:</b> ADA s.c. w dawce 40 mg, podawany co 2 tyg.		
<b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo podawane w taki sam sposób jak ADA.		
Roztwór do wstrzykiwań podawano w wypełnionych uprzednio 1-mililitrowych strzykawkach.		
<b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy, u których wykazano dodatni wynik badania w kierunku utajonej gruźlicy (tj. 3 chorych w grupie ADA i 5 chorych w grupie PLC) musieli rozpocząć terapię z zastosowaniem izoniazydu		

<sup>101</sup> ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* – skala oceny jakości życia u chorych na spondyloartropatię

**Haibel 2008 [63]**

w dawce 300 mg/dobę, co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Chorzy ci stosowali izoniazyd łącznie przez 9 miesięcy.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie (główna ocena skuteczności i bezpieczeństwa, porównanie pośrednie):**

- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;
- ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ poranna sztywność stawów w skali BASDAI;
- ⊗ ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊗ nasilenie bólu (ból ogółem i ból nocnego);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (porównanie pośrednie):**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie (porównanie z PLC):**

- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz SF-36, kwestionariusz EQ-5D);
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS (ASAS20, ASAS40);
- ⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie badacza;
- ⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ poranna sztywność stawów w skali BASDAI;
- ⊗ aktywność choroby skali BASDAI;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;
- ⊗ wynik według kryteriów MASES;
- ⊗ zapalenie przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES;
- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ nasilenie bólu ogółem i nasilenie bólu nocnego;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie (długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa):**

- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;
- ⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;
- ⊗ częściowa remisja według kryteriów ASAS;
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊗ stężenie CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

\* dotyczy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupie widocznych w badaniu MRI

\*\* na podstawie oceny kwestionariusza wypełnionego przez chorego (zakres 1-4 punkty, gdzie 1 – bardzo dobra odpowiedź, 2 – dobra odpowiedź, 3 – umiarkowana odpowiedź i 4 – brak odpowiedzi na leczenie; wyniki wynoszący 1 i 2 punkty traktowano jako dobrą odpowiedź)

\*\*\*według kryteriów MASES [0-13 punktów]

^ średni wynik w podskali 5 i 6 w skali BASDAI

## 10.6.2. Badanie oceniające certolizumab pegol w porównaniu z placebo

**RAPID-axSpA (publikacje Landewe 2014 i EMA 2013) [69, 68]**

### METODYKA

**Badanie randomizowane, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepienie wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, wielośrodkowe, międzynarodowe (uwzględniono jedynie wyniki z fazy zaślepienia wyłącznie dla podgrupy chorych na nr-axSpA<sup>102</sup>)**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja centralna. Przy pomocy systemu IVR oraz interaktywnego systemu internetowego (ang. *interactive web response system*) chorych przydzielono do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1:1:1. Stratyfikacja chorych do grup została oparta na następujących czynnikach: ośrodek badawczy, spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (tak vs nie) oraz stosowanie uprzednio anty-TNF (tak vs nie);

**Zaślepienie:** tak, podwójne (przez 24 tygodnie);

**Opis metody zaślepienia:** tak, interwencja kontrolna była podawana w taki sam sposób jak CERT (co 2 tygodnie)<sup>103</sup>;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie pierwszych 24 tygodni trwania badania, utracono łącznie 27 (8,3%) z 325 chorych zrandomizowanych, w tym

- ⊕ w grupie CERT 200 mg utracono 6 (5,4%) ze 111 zrandomizowanych chorych: 2 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 2 (1,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- ⊕ w grupie CERT 400 mg utracono 9 (8,4%) ze 107 zrandomizowanych chorych: 3 (2,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (2,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,9%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania, 1 (0,9%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,9%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- ⊕ w grupie PLC do 16. tygodnia trwania badania utracono 10 (9,3%) ze 107 zrandomizowanych chorych: 5 (4,7%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (1,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,9%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (0,9%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,9%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu<sup>104</sup>.

**Skala Jadad:** 4/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania (ang. *randomised set*). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których otrzymano dane dla okresu obserwacji wynoszącego ≤70 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** UCB Pharma;

**Liczba ośrodków:** 83 (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska);

**Okres obserwacji:** 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

<sup>102</sup> populacja chorych została wyodrębniona na podstawie oceny wyników badań radiograficznych przez radiologów przeprowadzonej u wszystkich chorych na SpA zakwalifikowanych do badania

<sup>103</sup> personel podający chorym badane leki nie był zaślepiony pod kątem stosowanych interwencji

<sup>104</sup> w 16. tygodniu badania chorzy z grupy PLC, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie według kryteriów ASAS20 w 14. i 16. tygodniu, zostali zrandomizowani do grup stosujących leczenie aktywne (faza podwójnie zaślepienia) – CERT 200 mg podano u 27 chorych, zaś CERT 400 mg u 29 chorych. Po 16. tygodniu trwania badania utracono łącznie 2 (3,6%) z 56 przeniesionych chorych: 1 (3,7%) chorego stosującego CERT 200 mg z powodu naruszenia protokołu badania i 1 (3,4%) chorego otrzymującego CERT 400 mg z powodu braku skuteczności leczenia

**RAPID-axSpA (publikacje Landewe 2014 i EMA 2013) [69, 68]**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ ≥18 r.ż.;
- ⊗ przewlekły ból pleców utrzymujący się ≥3 miesiące;
- ⊗ rozpoznanie osiowej SpA na podstawie diagnostycznych kryteriów ASAS<sup>105</sup>
- ⊗ choroba aktywna (tj. aktywność choroby w skali BASDAI ≥4 oraz całkowity ból pleców ≥4 [zakres 0-10 NRS]);
- ⊗ stężenie CRP >GGN\* i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych<sup>106,107</sup>;
- ⊗ niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji na stosowany uprzednio co najmniej 1 lek z grupy NLPZ (≥30 dni ciągłej terapii – najwyższa tolerowana dawka lub ≥2 tygodnie leczenia dla każdego z leków – jeśli stosowano co najmniej 2 leki z grupy NLPZ);
- ⊗ przerwanie leczenia z zastosowaniem anty-TNF >3 miesiące (>28 dni dla ETA) przed kwalifikacją do badania z powodów innych niż niepowodzenie pierwotnej terapii<sup>108</sup>.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ przewlekłe lub nawracające zakażenia w wywiadzie;
- ⊗ ciężkie lub zagrażające życiu zakażenia występujące w czasie <6 miesięcy przed kwalifikacją do badania (w tym półpasiec);
- ⊗ postać aktywna gruźlicy lub wysokie ryzyko jej wystąpienia, wirus zapalenia wątroby typu B lub C bądź zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności w wywiadzie;
- ⊗ uprzednie stosowanie CERT lub >2 innych leków biologicznych (>1 anty-TNF);
- ⊗ niepowodzenie pierwotnej terapii z zastosowaniem anty-TNF;
  - ⊗ rozpoznanie całkowitego SpA z połączeniem kręgow (tzw. kręgosłup bambusowy, ang. *bamboo spine*).

**Dane demograficzne<sup>#</sup>**

Parametr	Grupa badana (CERT 200 mg)	Grupa badana (CERT 400 mg)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych	46	51	50	
Mężczyźni, n (%)	20 (43,5)	27 (52,9)	24 (48,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,6 (13,0)	37,5 (10,8)	38,0 (11,8)	
Czas występowania objawów, mediana (zakres) [lata]	4,8 (0,3; 34,2)	7,3 (0,3; 25,3)	4,5 (0,5; 41,5)	
Objawy występujące <5 lat, n (%)	24 (52,2)	19 (37,3)	26 (52,0)	
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych rozpoznane jednoznacznie na podstawie wyniku badania radiograficznego, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dodatni wynik HLA-B27 w wywiadzie, n (%)	34 (73,9)	37 (72,5)	39 (78,0)	
Stężenie CRP [mg/l]	Mediana (zakres)	10,0 (2,0; 52,0)	12,1 (0,1; 120)	13,5 (0,2; 156,2)
	>GGN*, n (%)	27 (58,7)	34 (66,7)	32 (64,0)
	>15, n (%)	15 (32,6)	16 (31,4)	22 (44,0)

<sup>105</sup> w celu zrandomizowania do badania zrównoważonej populacji chorych, co najmniej 50% chorych musiało dodatkowo spełniać zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne

<sup>106</sup> spełnienie kryteriów ASAS lub systemu oceny wyników w reumatologii (ang. *The Outcome Measures in Rheumatology*)

<sup>107</sup> wśród 147 chorych na nr-axSpA, 80 chorych zostało włączonych do badania na podstawie spełnienia kryteriów ASAS (wynik badania MRI), zaś pozostali chorzy (n=67), u których nie wykazano zmian w obrazie MRI lub dane dla tych chorych nie były dostępne (dostęp do danych z badania MRI nie był obligatoryjny) zostali włączeni na podstawie spełnienia kryteriów klinicznych ASAS (dodatni wynik HLA-B27 i spełnienie 2 kryteriów ASAS)

<sup>108</sup> zgodnie z protokołem badania nie więcej niż 40% chorych biorących udział w badaniu mogło uprzednio stosować leczenie z wykorzystaniem anty-TNF

<b>RAPID-axSpA (publikacje Landewe 2014 i EMA 2013) [69, 68]</b>			
Aktywność choroby w skali BASDAI, średnia (SD)**	6,5 (1,4)	6,6 (1,6)	6,4 (1,5)
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD)**	4,8 (2,2)	5,1 (2,4)	4,9 (2,2)
Ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, średnia (SD) [wynik liniowy]**	3,1 (1,4)	3,3 (1,5)	3,1 (1,6)
Aktywność choroby w skali kryteriów ASDAS, średnia (SD)**	3,7 (0,8)	3,8 (0,8)	3,8 (0,9)
Zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie), n (%)	23 (50,0)	26 (51,0)	31 (62,0)
Leczenie wspomagające z zastosowaniem DMARD, n (%)	10 (21,7)	11 (21,6)	16 (32,0)
Leczenie wspomagające z zastosowaniem NLPZ, n (%)	38 (82,6)	44 (86,3)	41 (82,0)
Stosowanie uprzednio anty-TNF, n (%)	4 (8,7)	2 (3,9)	10 (20,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> CERT s.c. w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg. lub 400 mg co 4 tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo (0,9% roztwór soli fizjologicznej) podawane w taki sam sposób jak CERT. Interwencja badana i kontrolna podawane były w wypełnionych uprzednio strzykawkach.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> NLPZ i/lub DMARD. Inne dozwolone leczenie wspomagające: leki przeciwbólowe, kortykosteroidy.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;</li> <li>⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;</li> <li>⊗ znaczna poprawa według kryteriów ASDAS</li> <li>⊗ choroba nieaktywna według kryteriów ASDAS;</li> <li>⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;</li> <li>⊗ ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;</li> <li>⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego.</li> </ul>			

\* tj. >7,9 mg/l

\*\* analiza wszystkich danych (ang. *Full Analysis Set*)

# przedstawiono wyłącznie dane dla podgrupy chorych nr-axSpA



### 10.6.3. Badanie oceniające etanercept w porównaniu z placebo

*Dougados 2014 wraz z publikacją EMA 2014 [66, 67]*

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie wraz z otwartą fazą przedłużoną badania, wieloośrodkowe, międzynarodowe (uwzględniono jedynie wyniki z fazy zaślepionej)**

**Opis metody randomizacji:** przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę osoby dzwoniącej chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano do grup na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonego w oparciu o wynik badania MRI oraz na podstawie regionu geograficznego;

**Zaślepienie:** tak, podwójne (przez 12 tygodni);

**Opis metody zaślepienia:** interwencja kontrolna była podawana w taki sam sposób jak ETA;

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie z badania utracono 9 (4,2%) z 215 chorych zrandomizowanych do badania (zmodyfikowana populacja ITT)<sup>109</sup>, w tym:

- ⊗ w grupie ETA utracono 6 (5,7%) z 106 chorych: 3 (2,8%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 3 (2,8%) z powodu innych przyczyn (rezygnacja chorego lub naruszenie protokołu badania);
- ⊗ w grupie PLC utracono 3 (2,8%) z 109 chorych: 1 (0,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 2 (1,8%) z powodu innych przyczyn (rezygnacja chorego lub naruszenie protokołu badania);

Do otwartej fazy badania nie włączono 1 (0,5%) z 206 chorych, którzy ukończyli fazę podwójnie zaślepioną. W fazie otwartej badania utracono łącznie 7 (3,4%) z 205 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub z powodu innych przyczyn.

**Skala Jadad:** 4/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji ITT definiowanej jako chorzy zrandomizowani do badania, spełniający kryteria ASAS dla axSpA, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego i u których dokonano co najmniej jednej oceny w czasie badania. W ramach analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Pfizer Inc;

**Liczba ośrodków:** b/d (14 krajów w Europie, Azji i Ameryce Południowej);

**Okres obserwacji:** 12 tyg. jako badanie randomizowane, następnie otwarta kontynuacja badania do 92 tygodnia<sup>110</sup>;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż. i  $< 50$  r.ż.;
- ⊗ osiowa SpA – spełnienie diagnostycznych kryteriów ASAS;
- ⊗ objawy choroby występujące  $> 3$  miesiące (ale  $< 5$  lat);
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI wynosząca  $\geq 4$  punkty;
- ⊗ brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem NLPZ (definiowane jako brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 leków z grupy NLPZ, stosowanych oddzielnie przez łączny okres wynoszący  $> 4$  tygodni);

<sup>109</sup> kwalifikacji do badania poddano łącznie 383 chorych. Ostatecznie do badania zrandomizowano 225 chorych z ogólnej liczby 369 chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w wynikach badania MRI ocenianych przez lekarzy radiologów. Z 225 chorych zrandomizowanych do badania do zmodyfikowanej populacji ITT nie włączono 10 (4,4%) chorych (po 5 chorych z każdej z badanych grup) z uwagi na niespełnienie kryteriów ASAS (pomyłkowo randomizacja chorych do badania została oparta na wynikach badania radiograficznego zamiast na wynikach badania MRI). W ramach oceny bezpieczeństwa analizowano natomiast wyniki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania, wykluczając 1 chorego, który nie otrzymał żadnej dawki leku badanego (N=224)

<sup>110</sup> w czasie fazy otwartej badania wszyscy chorzy otrzymywali ETA w dawce 50 mg/tydzień oraz lek z grup NLPZ

**Dougados 2014 wraz z publikacją EMA 2014 [66, 67]**

- ⊗ przewlekły ból pleców;
- ⊗ stosowanie leków z grupy NLPZ w stałych, optymalnie tolerowanych dawkach przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania (oraz kontynuacja ich stosowania w czasie trwania badania);
- ⊗ stosowanie skutecznych metod antykoncepcji;
- ⊗ badanie na obecność gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ zmiany radiograficzne wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych o 3. lub 4. stopniu nasilenia (zmiany jednostronne) lub o 2. stopniu nasilenia (zmiany obustronne) – spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla axSpA ze zmianami radiograficznymi (ocena lekarza radiologa w ośrodku badawczym<sup>111</sup>);
- ⊗ uprzednie stosowanie leków biologicznych (innych niż stosowanych w leczeniu IBD, co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania);
- ⊗ zapalenie błony naczyniowej oka (obecnie lub w czasie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);
- ⊗ zaostrzenie objawów IBD (obecnie lub w czasie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);
- ⊗ stosowanie DMARD innych niż metotreksat, sulfasalazyna i hydroksychlorochiny w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ stosowanie prednizonu (lub jego ekwiwalentu) w dawce >10 mg/dobę (lub zmiana stosowanej dawki) w czasie 4 tygodni przed kwalifikacją;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów podawanych dostawowo, dożylnie, domięśniowo lub podskórnie w czasie do 4 tygodni przed kwalifikacją do badania;
- ⊗ stan (zapalenie krążka międzykręgowego, guz, zaawansowana dyskopatia), który może powodować przewlekły ból pleców;
- ⊗ gruźlica w czasie kwalifikacji (lub 2 lata przed kwalifikacją) lub nieleczona gruźlica utajona;
- ⊗ ciąża.

**Dane demograficzne**

Parametr		Grupa badana (ETA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		106	109
Mężczyźni, n (%)		68 (64,2)	62 (56,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		31,9 (7,8)	32,0 (7,8)
Rasa biała, n (%)		79 (74,5)	79 (72,5)
Dodatni wynik HLA-B27 w wywiadzie, n (%)		71 (67,0)	83 (76,1)
Czas występowania objawów, średnia (SD) [lata]		2,4 (1,9)	2,5 (1,8)
Leczenie wspomagające z zastosowaniem DMARD, n (%)		21 (19,8)	21 (19,3)
SpA w wywiadzie rodzinnym, n (%)		28 (26,4)	23 (21,1)
Choroby współistniejące, n (%)	Zapalenie stawów (obecnie lub w wywiadzie)	50 (47,2)	57 (52,3)
	Ból pleców o charakterze zapalnym	88 (83,0)	92 (84,4)
	Zapalenie przyczepów ścięgniastych w obrębie pięty (obecnie lub w wywiadzie)	46 (43,4)	44 (40,4)
	Palce kielbaskowate (obecnie lub w wywiadzie)	5 (4,7)	11 (10,1)
	Łuszczyca (obecnie lub w wywiadzie)	14 (13,2)	10 (9,2)
	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie)	8 (7,5)	9 (8,3)
	IBD	1 (0,9)	1 (0,9)

<sup>111</sup> wynik badania radiograficznego oceniany był przez 1 z dwóch radiologów

<b>Dougados 2014 wraz z publikacją EMA 2014 [66, 67]</b>		
Wynik w skali oceniającej stężenie CRP według kryteriów ASDAS, średnia (SD)	3,0 (0,9)	3,0 (1,0)
Wynik w skali oceniającej stosowanie NLPZ według kryteriów ASDAS, średnia (SD)	85,1 (25,7)	77,8 (30,2)
Aktywność choroby w skali BASDAI, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	6,0 (1,8)	6,0 (1,9)
Poranna sztywność stawów, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	6,5 (2,2)	6,4 (2,2)
Całkowity ból pleców, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	5,5 (2,4)	5,5 (2,4)
Aktywność choroby w ocenie chorego, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	5,8 (2,3)	5,8 (2,1)
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	4,2 (2,5)	3,9 (2,5)
Ocena ruchomości kręgosłupa, średnia (SD) [0-10 cm w skali VAS]	1,4 (1,3)	1,2 (1,3)
Liczba obrzmiałych stawów, średnia (SD) [0-44]	0,9 (2,0)	0,9 (2,2)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD) [0-44]	3,3 (4,7)	4,1 (6,2)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych według kryteriów MASES, średnia (SD) [0-13 punktów]	3,1 (3,3)	2,9 (3,1)
Stężenie CRP o wysokiej wrażliwości, średnia (SD) [mg/l]	6,8 (10,6)	6,4 (10,5)
Zwiększone stężenie CRP o wysokiej wrażliwości*, n (%)	48 (45,3)	44 (40,4)
Obecność w badaniu MRI zmian wskazujących na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, n (%)	87 (82,1)	87 (79,8)
Obecność w badaniu MRI zmian wskazujących na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych lub zwiększone stężenie CRP o wysokiej wrażliwości, n (%)	94 (88,7)	95 (87,2)
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI (według wskaźnika SPARCC), średnia (SD) [0-72 punkty]	8,0 (9,7)	7,7 (10,1)
Zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI (według wskaźnika SPARCC), średnia (SD) [0-108 punktów]	4,7 (7,1)	3,5 (5,6)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> ETA s.c. w dawce 50 mg/tydzień. ETA podawano przez 12 tygodni.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> Placebo podawane w taki sam sposób jak ETA.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w czasie trwania fazy zaślepionej badania chorzy kontynuowali terapię z zastosowaniem leków z grupy NLPZ – w czasie trwania fazy zaślepionej badania rodzaj i dawka leku z grupy NLPZ nie mogły podlegać zmianom. W czasie trwania fazy otwartej badania chorzy (jeśli było to możliwe) kontynuowali stosowanie NLPZ. Jeżeli z uwagi na wystąpienie zdarzeń niepożądanych lub brak efektu terapeutycznego stosowanie danego leku z grupy NLPZ musiało zostać przerwane, chorzy otrzymywali inny lek z tej grupy (ekwiwalent według skali oceny leków z grupy NLPZ w kryteriach ASAS).</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS40 (ogółem i w podgrupach);</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS20;</li> <li>⊗ remisja częściowa według kryteriów ASAS;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów ASAS5/6;</li> <li>⊗ odpowiedź według kryteriów BASDAI50;</li> <li>⊗ choroba nieaktywna w skali ASDAS;</li> <li>⊗ aktywność choroby w ocenie chorego;</li> <li>⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;</li> <li>⊗ poranna sztywność stawów w skali BASDAI;</li> </ul>		

**Dougados 2014 wraz z publikacją EMA 2014 [66, 67]**

- ⊗ sprawność fizyczna w skali BASFI;
- ⊗ nasilenie bólu (ból ogółem i ból nocnego);
- ⊗ zapalenie stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI;
- ⊗ zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI;
- ⊗ stężenie hs-CRP;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

## 10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 109.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Singh 2011</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie wyniki dla analizowanych populacji (w tym SpA) zostały przedstawione łącznie.

**Tabela 110.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Appel 2008</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu dla populacji chorych na nr-axSpA nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia do analizy.
<i>Der Heijde 2014</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników początkowych z badania <i>ABILITY-1</i> (dane przedstawiono łącznie dla grup ADA i PLC).
<i>Gremese 2014</i> [88]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na axSpA związaną m.in. z IBD lub łuszczycą. Ponadto w badaniu nie podano informacji, czy zmiany były widoczne w badaniu radiograficznym.
<i>Haibel 2013</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja dot. wznowienia leczenia chorych, u których nastąpił nawrót choroby, biorących udział w badaniu <i>Haibel 2008</i> .
<i>Lambert 2007</i> [90]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy na ZZSK spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie.
<i>Lubrano 2015</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące oceny leczenia z zastosowaniem różnych anty-TNF zostały w badaniu przedstawione łącznie.
<i>Moltó 2014</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki dotyczące oceny leczenia z zastosowaniem różnych anty-TNF zostały w badaniu przedstawione łącznie.
<i>Pedersen 2011</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	ADA w badaniu otrzymało mniej niż 10 chorych. Ponadto większość chorych włączonych do badania stanowili chorzy na ZZSK.

**Tabela 111.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dougados 2014a</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Punkty końcowe analizowano w badaniu dla innego okresu obserwacji niż w badaniach oceniających ADA. Ponadto 57% włączonych do badania chorych miało radiograficznie potwierdzone zapalenie stawu krzyżowo-biodrowego w oparciu o zmodyfikowane kryteria nowojorskie.
<i>Rudwaleit 2005</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Punkty końcowe analizowano w badaniu dla innego okresu obserwacji niż w badaniach oceniających ADA. Ponadto w badaniu uczestniczyli chorzy na ZZSK i nieodróżnioną SpA.
<i>Sieper 2015</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Punkty końcowe analizowano w badaniu dla innego okresu obserwacji niż w badaniach oceniających ADA.
<i>Sieper 2015a</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu zaprezentowano wyniki jedynie dla grupy chorych stosujących CERT (nie przedstawiono wyników dla grupy otrzymującej PLC).

## 10.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 112.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 113.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 114.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>⊗ badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>⊗ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>⊗ ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>⊗ umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>⊗ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>⊗ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>

- ⊗ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników  $\geq 2$  badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- ⊗ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- ⊗ wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- ⊗ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

**Tabela 115.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

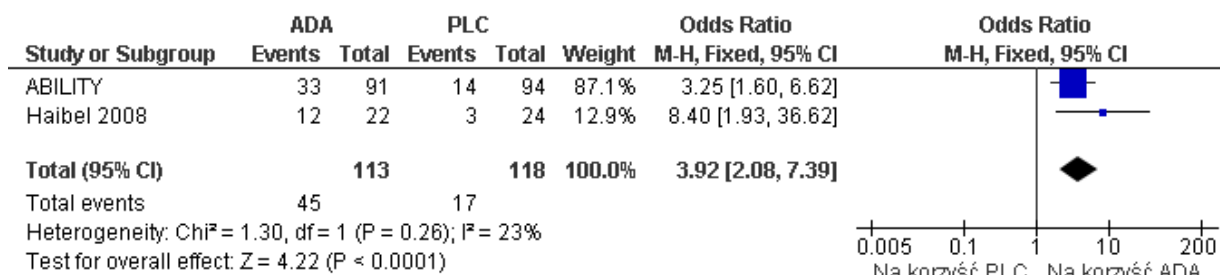
<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 10.9. Wykresy forest-plot

### 10.9.1. ASAS40

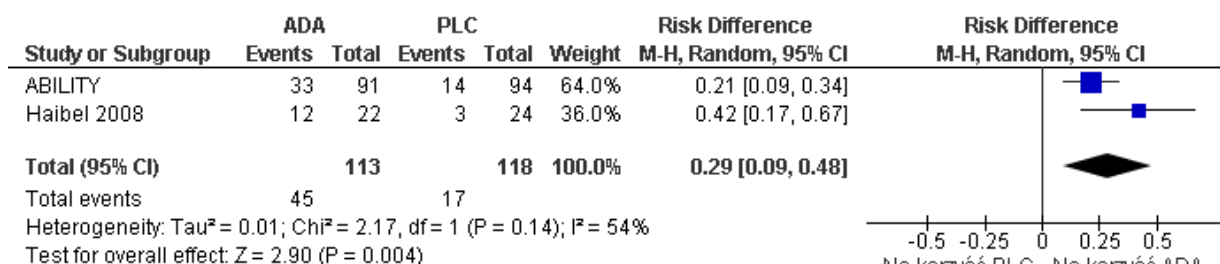
#### Rysunek 4

Liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



#### Rysunek 5

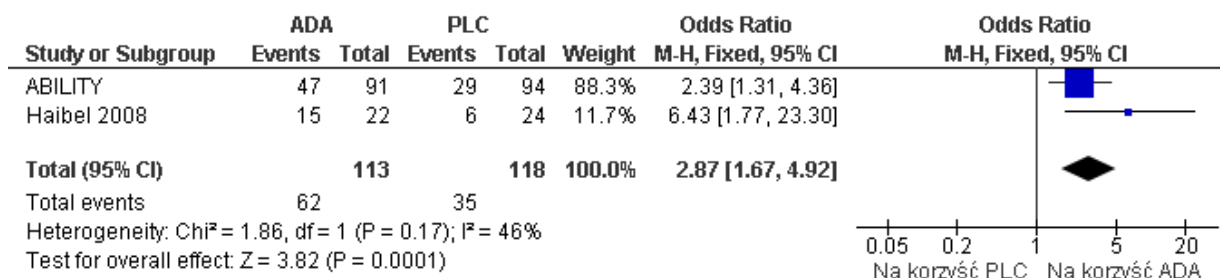
Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



### 10.9.2. ASAS20

#### Rysunek 6

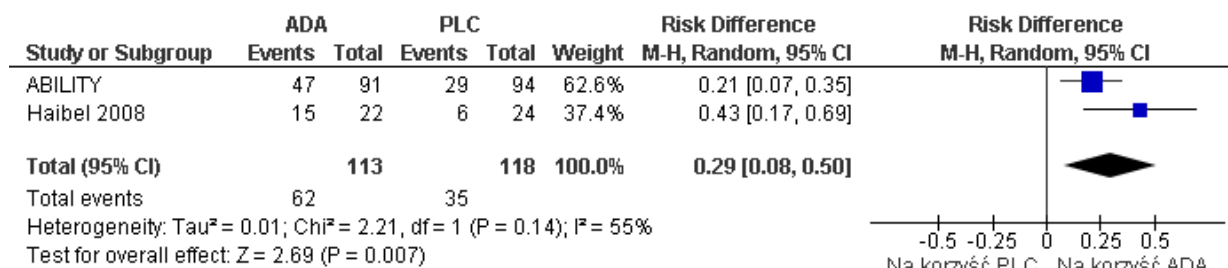
Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS20 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*





**Rysunek 7**

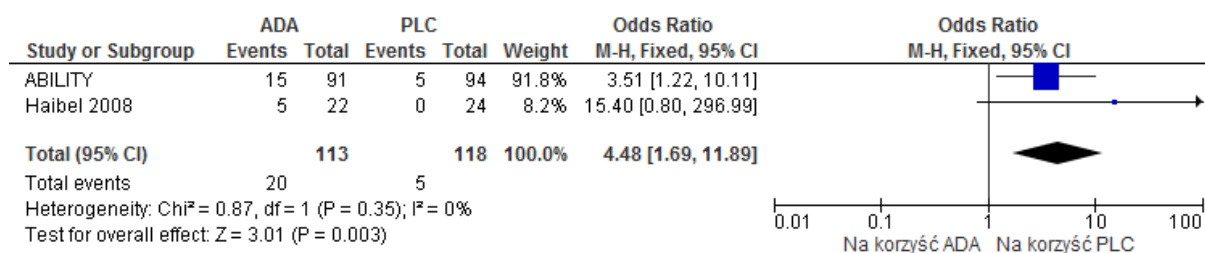
**Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS20 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



**10.9.3. Remisja częściowa według kryteriów ASAS**

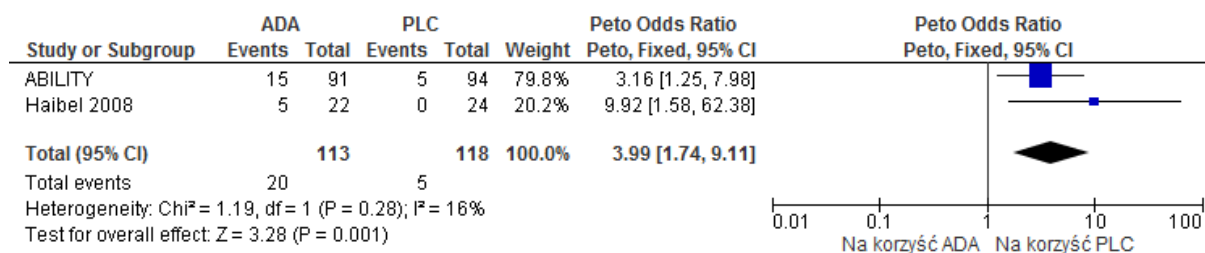
**Rysunek 8**

**Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



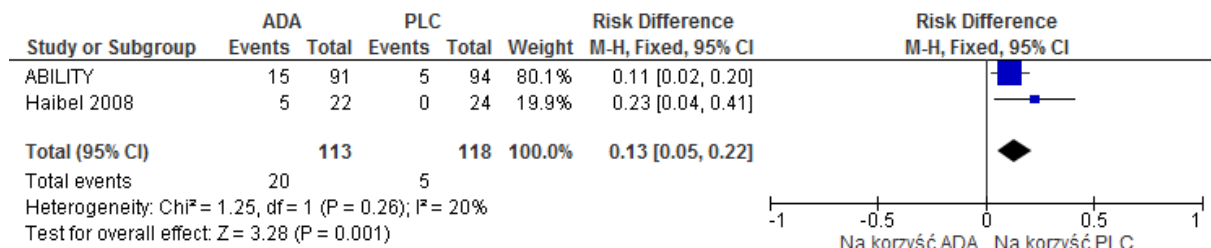
**Rysunek 9**

**Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr Peto OR) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



**Rysunek 10**

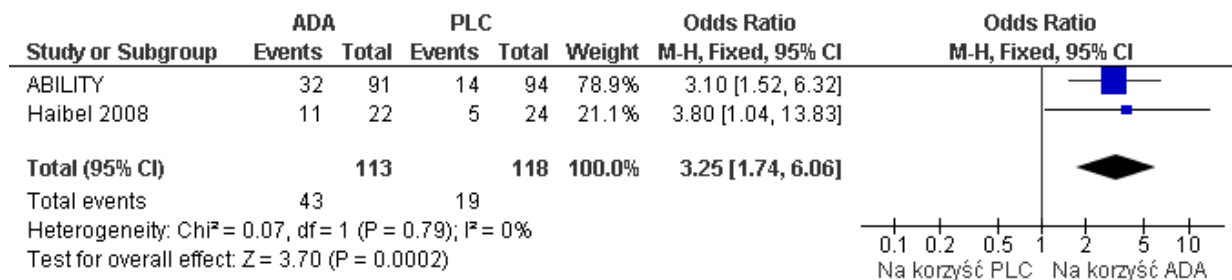
**Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



**10.9.4. BASDAI50**

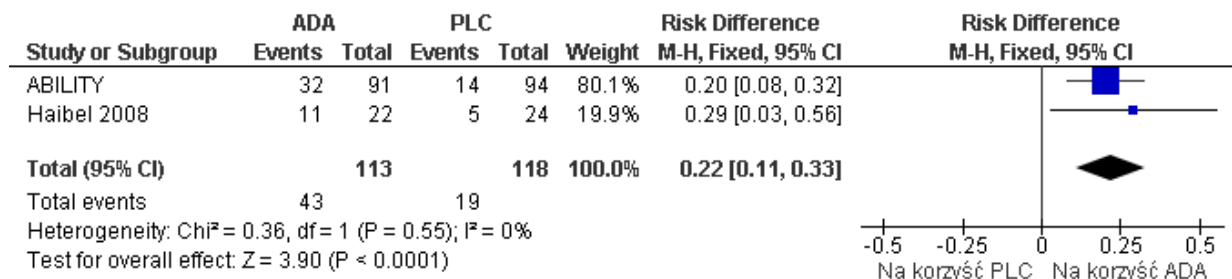
**Rysunek 11**

**Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



**Rysunek 12**

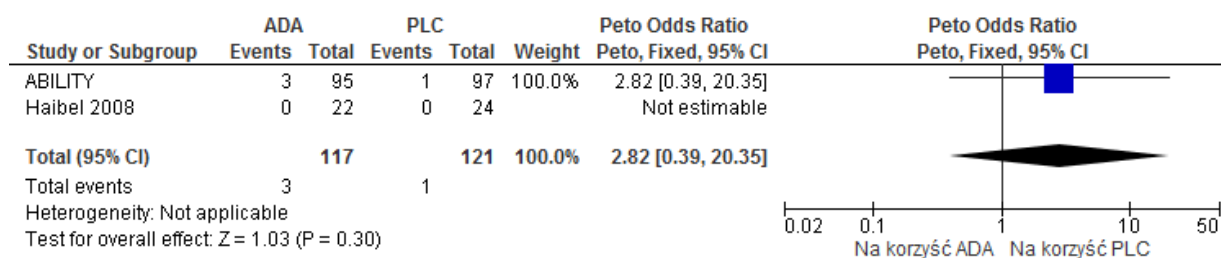
**Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań ABILITY-1 i Haibel 2008**



## 10.9.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

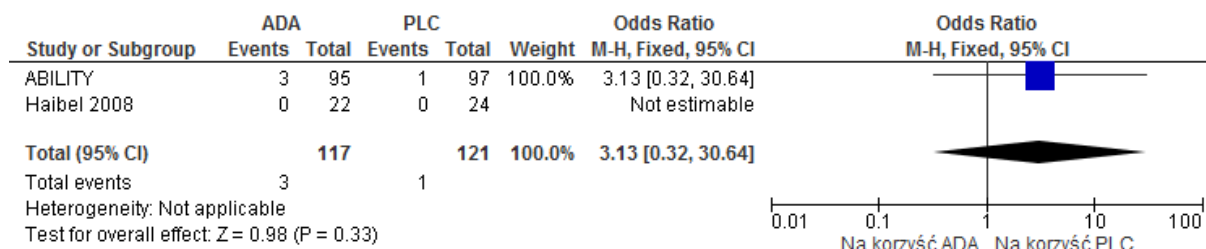
### Rysunek 13

Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr *Peto* OR) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



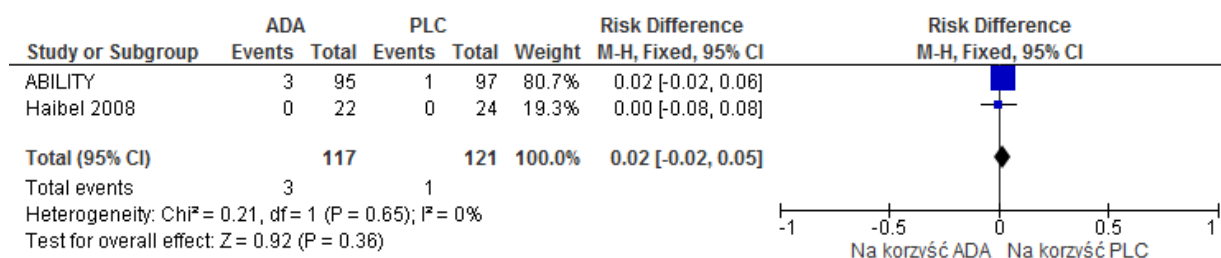
### Rysunek 14

Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr *Peto* OR) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



### Rysunek 15

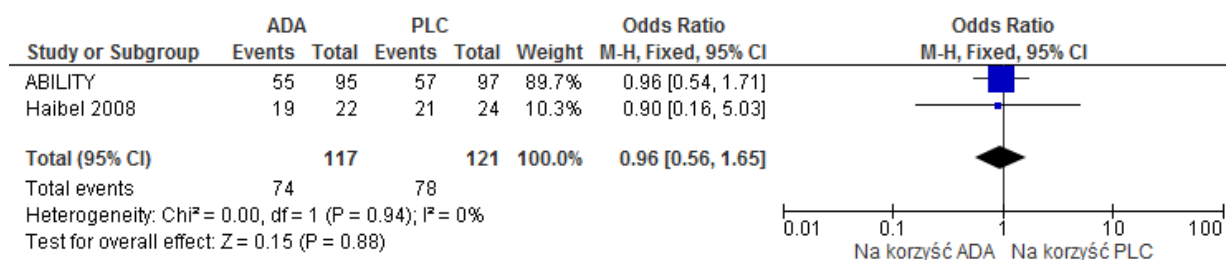
Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr RD) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



## 10.9.6. Zdarzenia niepożądane

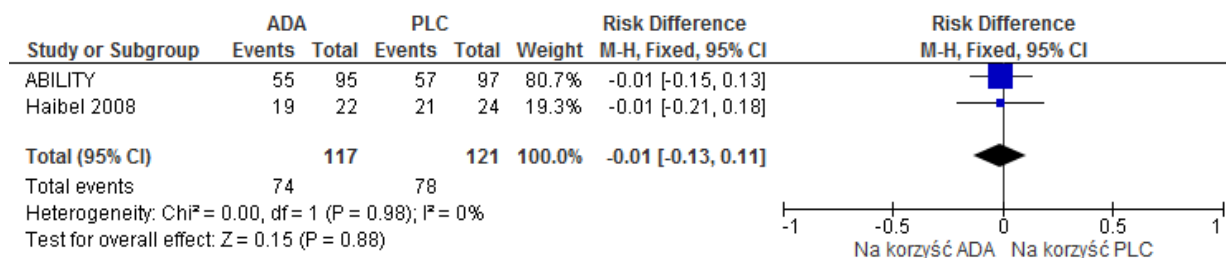
### Rysunek 16

Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr OR) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



### Rysunek 17

Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr RD) na podstawie badań *ABILITY-1* i *Haibel 2008*



## 10.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 116.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 6.3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 6.10, 6.11, 6.13 i 6.15
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdziały 6.4.3 i 6.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, załączniki 10.3 i 10.4
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, podrozdziały 6.3 i 6.4 i 6.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 10.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 10.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 10.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 10.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 10.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 10.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 10.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 10.6
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, podrozdziały 6.10, 6.11, 6.13 i 6.15
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, ADRReports	Tak, podrozdział 6.15

Źródło: opracowanie własne

## 11. Spis tabel

<b>Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące od początku w wieku poniżej 45 lat</b> .....	30
Tabela 2. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii.....	34
<b>Tabela 3. Rekomendacje finansowe dotyczące leków stosowanych w leczeniu osiowej spondyloartropatii</b> .....	40
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Humira® .....	44
Tabela 5. Charakterystyka produktów leczniczych Cimzia®, Enbrel® oraz Simponi® .....	48
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap I .....	54
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....	59
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III .....	65
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	70
<b>Tabela 10. Wnioski z przeglądów systematycznych oceniających ADA u chorych na nr-axSpA</b> .....	73
<b>Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy</b> .....	77
Tabela 12. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (porównanie pośrednie z CERT i ETA).....	82
Tabela 13. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (porównanie bezpośrednie z BSC) .....	83
Tabela 14. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy (długookresowa ocena ADA) .....	86

---

<b>Tabela 15. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....</b>	<b>87</b>
Tabela 16. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 po 12 tygodniach .....	102
Tabela 17. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 w podgrupach po 12 tygodniach .....	104
Tabela 18. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS20 po 12 tygodniach .....	108
Tabela 19. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 po 12 tygodniach .....	110
Tabela 20. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach .....	112
Tabela 21. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach.....	114
Tabela 22. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS po 12 tygodniach .....	116
Tabela 23. Porównanie średnie liczby chorych, u których wystąpiła nieaktywna choroba według kryteriów ASDAS po 12 tygodniach.....	118
Tabela 24. Porównanie średnie aktywności choroby w ocenie chorego po 12 tygodniach .....	120
Tabela 25. Porównanie średnie wyniku aktywności choroby w skali BASDAI po 12 tygodniach .....	122
Tabela 26. Porównanie średnie porannej sztywności stawów w skali BASDAI .....	124
Tabela 27. Porównanie średnie ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI po 12 tygodniach .....	126

---



---

Tabela 28. Porównanie pośrednie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI po 12 tygodniach .....	128
Tabela 29. Porównanie pośrednie nasilenia bólu ogółem po 12 tygodniach .....	130
Tabela 30. Porównanie pośrednie nasilenia bólu nocnego po 12 tygodniach .....	132
Tabela 31. Porównanie pośrednie zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI po 12 tygodniach.....	134
Tabela 32. Porównanie pośrednie zmiany wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI po 12 tygodniach .....	136
Tabela 33. Porównanie pośrednie średniej zmiany stężenia hs-CRP po 12 tygodniach .....	138
Tabela 34. Wynik kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceniający zdrowie psychiczne i fizyczne).....	139
Tabela 35. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 (zdrowie fizyczne) .....	140
Tabela 36. Wynik kwestionariusza EQ-5D.....	141
Tabela 37. Średnia zmiana jakości życia według kwestionariusza EQ-5D .....	141
Tabela 38. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-S.....	142
Tabela 39. Średnia zmiana oceny upośledzenia produktywności i aktywności chorego na podstawie kwestionariusza WPAI-SHP .....	144
Tabela 40. Odsetek chorych, u których odnotowano akceptowalny stan zaawansowania objawów choroby według kryteriów PASS.....	147
Tabela 41. Średnia zmiana oceny zaburzeń snu na podstawie skali MOS-SS .....	147
Tabela 42. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS20....	148
<b>Tabela 43. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40.....</b>	<b>149</b>

---

---

Tabela 44. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS40 w podgrupach.....	150
Tabela 45. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS50....	152
Tabela 46. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS70....	152
Tabela 47. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów ASAS5/6...	153
Tabela 48. Odsetek chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS .....	153
Tabela 49. Odsetek chorych, u których odnotowano aktywność choroby według kryteriów ASDAS .....	154
Tabela 50. Średnia zmiana wyniku według kryteriów ASDAS.....	154
Tabela 51. Odsetek chorych, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa wyniku według kryteriów ASDAS .....	155
Tabela 52. Odsetek chorych, u których wystąpiła znaczna poprawa według kryteriów ASDAS .....	155
Tabela 53. Aktywność choroby w ocenie badacza.....	156
Tabela 54. Średnia zmiana aktywności choroby w ocenie badacza.....	156
Tabela 55. Aktywność choroby w ocenie chorego .....	156
Tabela 56. Średnia zmiana aktywności choroby w ocenie chorego .....	157
Tabela 57. Odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź według kryteriów BASDAI50	157
Tabela 58. Poranna sztywność stawów w skali BASDAI .....	158
Tabela 59. Aktywność choroby w skali BASDAI .....	158
Tabela 60. Średnia zmiana aktywności choroby w skali BASDAI .....	159

---

---

Tabela 61. Średnia zmiana oceny stanu zapalnego / porannej sztywności stawów w skali BASDAI .....	160
Tabela 62. Liczba obrzękniętych stawów.....	160
Tabela 63. Średnia zmiana liczby obrzękniętych stawów .....	161
Tabela 64. Średnia zmiana liczby tkliwych stawów.....	161
Tabela 65. Średnia zmiana liczby palców kielbaskowatych .....	162
Tabela 66. Średnia zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej.....	162
Tabela 67. Wynik według kryteriów MASES .....	163
Tabela 68. Średnia zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES .....	163
Tabela 69. Odsetek chorych, u których odnotowano zapalenie przyczepów ścięgniastych rozciągniętego podszwowego.....	164
Tabela 70. Ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI.....	164
Tabela 71. Średnia zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI.....	165
Tabela 72. Odsetek chorych, u których wystąpiła poprawa sprawności fizycznej w skali BASFI (wynik <2) wśród chorych z wynikiem początkowym ≥2 .....	165
Tabela 73. Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI .....	166
Tabela 74. Średnia zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI .....	166
Tabela 75. Odsetek chorych, u których konieczna była wizyta lekarska w związku z axSpA (rozpatrywano od czasu ostatniej wizyty).....	167
Tabela 76. Średnia liczba wizyt lekarskich.....	167
Tabela 77. Nasilenie bólu ogółem .....	168

---

---

Tabela 78. Średnia zmiana nasilenia bólu w ocenie chorego.....	168
Tabela 79. Średnia zmiana całkowitego bólu pleców.....	169
Tabela 80. Nasilenie bólu nocnego.....	169
Tabela 81. Średnia zmiana nasilenia bólu nocnego.....	169
Tabela 82. Średnia zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie badania MRI.....	170
Tabela 83. Średnia zmiana wskaźnika SPARCC dla zapalenia stawów krzyżowobiodrowych na podstawie badania MRI.....	170
Tabela 84. Stężenie CRP .....	171
Tabela 85. Średnia zmiana stężenia CRP .....	171
Tabela 86. Średnia zmiana stężenia hs-CRP .....	172
Tabela 87. Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni .....	175
Tabela 88. Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły ciężkie zakażenia w czasie 12 tygodni.....	177
Tabela 89. Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni .....	179
Tabela 90. Porównanie pośrednie liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (w podziale na kategorie MedDRA) w czasie 12 tygodni.....	181
Tabela 91. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon .....	183
Tabela 92. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem.....	184
Tabela 93. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	186

---

---

Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń.....	189
Tabela 95. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu.....	191
Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	192
<b>Tabela 97. Odpowiedź na leczenie .....</b>	<b>195</b>
<b>Tabela 98. Zmiana wyniku w skali BASDAI .....</b>	<b>196</b>
<b>Tabela 99. Zmiana stężenia CRP .....</b>	<b>196</b>
<b>Tabela 100. Ocena bezpieczeństwa adalimumabu (w tym u chorych stosujących placebo w czasie fazy zaślepionej badania oraz adalimumab w fazie otwartej badania) .....</b>	<b>197</b>
Tabela 101. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira® oraz Cimzia® .....	212
Tabela 102. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem i certolizumabem pegol .....	223
Tabela 103. Definicje siły zaleceń oraz poziomów dowodów przedstawionych w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii .....	236
Tabela 104. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla adalimumabu w populacji docelowej .....	238
Tabela 105. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap .....	239
Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap .....	239
Tabela 107. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	240

---

---

Tabela 108. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	241
Tabela 109. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	261
Tabela 110. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	261
Tabela 111. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	261
Tabela 112. Kryteria Cook.....	262
Tabela 113. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	262
Tabela 114. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	262
Tabela 115. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	263
Tabela 116. Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	269

---

## 12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....	56
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....	63
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III .....	68
Rysunek 4 Liczby chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	264
Rysunek 5 Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS40 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	264
Rysunek 6 Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS20 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	264
Rysunek 7 Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź ASAS20 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	265
Rysunek 8 Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	265
Rysunek 9 Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr <i>Peto</i> OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	265
Rysunek 10 Liczba chorych, u których wystąpiła remisja częściowa według kryteriów ASAS po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	266
Rysunek 11 Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach (parametr OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	266
Rysunek 12 Liczba chorych, u których wystąpiła odpowiedź BASDAI50 po 12 tygodniach (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	266

Rysunek 13 Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr <i>Peto</i> OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	267
Rysunek 14 Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr <i>Peto</i> OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	267
Rysunek 15 Liczba chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	267
Rysunek 16 Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr OR) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	268
Rysunek 17 Liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w czasie 12 tygodni (parametr RD) na podstawie badań <i>ABILITY-1</i> i <i>Haibel 2008</i> .....	268



## 13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Analiza weryfikacyjna Nr:AOTMiT-OT-4351-13/2015 w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”, 2015,1-112*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 12/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl.; we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
4. Bakland G., Nossent H., *Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review*, Curr Rheumatol Rep (2013) 15:351
5. Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., *Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków*, Medycyna Praktyczna 2011
6. Boonen A., Sieper J., van der Heijde D. i in., *The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis*, Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr;44(5):556-562
7. Braun J., McHugh N., Singh A. i in., *Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly*, Rheumatology 2007;46:999–1004
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf), (data dostępu 29.05.2015 r.)

- 
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* *Enbrel*®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (data dostępu 29.05.2015 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* *Humira*®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf), (data dostępu 29.05.2015 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* *Simponi*®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf) (data dostępu 7.03.2016 r.)
12. Cleeland C.S., Body J.J., Stopeck A. i in., *Pain Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer and Bone Metastases*, *Cancer* 2013;119:832-8
13. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
15. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 22.06.2015)
16. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
17. Komunikat NFZ – Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - luty 2015), <http://www2.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6681.html>
18. Kopczyński P., Matthews-Kozanecka M., Flieger R., *Wartość oznaczania białka C-reaktywnego w diagnostyce procesów zapalnych z uwzględnieniem stomatologii – przegląd piśmiennictwa*, *Nowiny Lekarskie* 2013, 82, 3, 243–245
19. Kvien T., Heiberg T., Hagen K., *Minimal clinically important improvement/difference (MCII/ MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean?*, *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl III):iii40–iii41
20. Maksymowych W.P., Mease P. J., Rao S. i in., *Effect Of Adalimumab On Function, Health-Related Quality Of Life, Work Productivity, And Daily Activities In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis*, Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting 2011,
-

<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstract.asp?MeetingID=781&id=96052>  
 (data dostępu 24.09.2015 r.)

21. Maksymowych W., Lambert R., Brown L., Pangan A., *Defining the Minimally Important Change for the SpondyloArthritis Research Consortium of Canada Spine and Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging Indices for Ankylosing Spondylitis*, J Rheumatol. 2012 Aug;39(8):1666-74
22. Moncur C., *Ankylosing Spondylitis Measures: The Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) Scale, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S), and Revised Leeds Disability Questionnaire (RLDQ)*, Arthritis & Rheumatism 2003, Vol. 49, No. 5S, pp S197–S209
23. National Ankylosing Spondylitis Society, *The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients*, 2014
24. National Institute for Health and Clinical Excellence, *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233)*. Assessment Report, 2015
25. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
26. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
27. Osterhaus J. and Purcaru O., *Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis*, Osterhaus and Purcaru Arthritis Research & Therapy 2014, 16:R164:1-16

28. Péntek M., Poór G., Wiland P. i in., *Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries*, Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1:S35-43
29. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, *Reumatyzm tkanek miękkich*, publikacja P.T.R., 2007, 1-90
30. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf> (data dostępu 23.06.2015)
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
32. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*, Kardiol Pol 2009; 67: 1166-1169
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696
34. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
35. Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., *Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis from network and pathway analysis*, BMC Systems Biology. 2012;6(Suppl 1):S4
36. Zimmermann-Górska I., *Reumatologia kliniczna*, tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009
37. Zochling J., *Measures of Symptoms and Disease Status in Ankylosing Spondylitis*, Arthritis Care & Research 2011, 63(S11): S47–S58

### Wytyczne i rekomendacje

38. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią*

zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, 2015

39. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept): proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”, 2015*
40. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, 2015*
41. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept) EAN 5909990712755, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”, 2015*
42. All Wales Medicines Strategy Group, *Certolizumab pegol (Cimzia®) 200 mg solution for injection, Final Appraisal Recommendation, Advice No: 3114, 2014*
43. All Wales Medicines Strategy Group, *Final Appraisal Recommendation – 1513, Adalimumab (Humira®) 40 mg prefilled pen or 40 mg prefilled syringe, June 2013*
44. Assessment of SpondyloArthritis International Society, *2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2011;70:905–908*
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *CDEC Final Recommendation. Certolizumab pegol (Cimzia — UCB Canada Inc.). Indication: Ankylosing Spondylitis, 2015*

- 
46. French Society for Rheumatology, *Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis*, Joint Bone Spine. 2014 Jan;81(1):6-14
  47. Hertfordshire Medicines Management Committee, certolizumab (Cimzia®) for ankylosing spondylitis, 2014
  48. Lancashire Medicines Management Group, *Certolizumab (Cimzia®) for the treatment of ankylosing spondylitis*, 2014
  49. Pan Mersey Area Prescribing Committee, *Etanercept injection (Enbrel®) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis*, 2014
  50. Pan Mersey Area Prescribing Committee, *Prescribing policy statement ref: g12 final - Use of biological agents in the management of non-radiographic axial spondyloarthritis*, date of approval: 28 may 2014
  51. Portuguese Society of Rheumatology, *Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – December 2011 update*, Acta Reumatol Port. 2012;37:15-22
  52. Robinson P., Bird P., Lim I. i in., *Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)*, Int J Rheum Dis. 2014 Jun;17(5):548-56
  53. Rohekar S., Chan J., Tse S.M., i in., *2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations*, J Rheumatol. 2015, 42(4):665-81
  54. Rohekar S., Chan J., Tse S.M., i in., *2014 update of the Canadian rheumatology association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada*, J Rheumatol. 2015, 42(4):654-64
  55. Spanish Society of Rheumatology, *Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis*, Spanish Society of Rheumatology; 2010. 289 p.
  56. Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego*, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
  57. The Scottish Medicines Consortium, *Adalimumab, 40mg/0.8mL, solution for injection (Humira®)*. SMC No. (858/13), 2013
  58. The Scottish Medicines Consortium, *Certolizumab pegol 200mg/mL solution for injection in pre-filled syringe. (Cimzia®)* SMC No. (960/14), 2014
-

59. Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, *Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa*, Reumatologia 2008; 46, 4: 191–197

#### **Badania włączone – I etap**

60. Callhoff J., Sieper J., Weiß A. i in., *Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*, Annals of the Rheumatic Diseases 2015 Jun;74(6):1241-8

61. De La Mata J. Maese J. Martinez J.A. i in., *Current Evidence of the Management of Undifferentiated Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2011, 40 (5) (pp 421-429.e3)

#### **Badania włączone – II etap**

62. European Medicines Agency, *Assessment report Humira®. Procedure No.: EMEA/H/C/000481/II/0085*, 2012, 1-43

63. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. i in., *Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two*, Arthritis and Rheumatism. 58 (7) (pp 1981-1991), 2008

64. Sieper J., Van Der Heijde D., Dougados M. i in., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)*, Annals of the Rheumatic Diseases. 72 (6) (pp 815-822), 2013

65. van der Heijde D., Joshi A., Pangan A. i in., *ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis*, Rheumatology (Oxford, England) (Impact Factor: 4.48). 08/2015; 55(1)

#### **Badania włączone – III etap**

66. Dougados M., Van Der Heijde D., Sieper J. i in., *Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Arthritis and Rheumatology. 66 (8) (pp 2091-2102), 2014

67. European Medicines Agency, *Assessment report Cimzia®. Procedure No.: EMEA/H/C/001037/II/29*, 2013, 1-62

68. European Medicines Agency, *Assessment report Enbrel®. Procedure No.: EMEA/H/C/262/II/167*, 2014, 1-57
69. Landewe R., Braun J., Deodhar A. i in., *Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 73 (1) (pp 39-47), 2014

### Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

70. AbbVie, *Periodic Safety Update Report for Adalimumab*, 2014, 1-18538
71. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf) (data dostępu 06.2015)
72. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (data dostępu 06.2015)
73. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages> (data dostępu: 24.06.2015)
74. Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information, HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use*, 2014
75. Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information, CIMZIA (certolizumab pegol) injection, for subcutaneous use*, 2015
76. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Draft agenda for the meeting on 08-11 February 2016*, *EMA/PRAC/94187/2016*, 2016, 1-54
77. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of meeting 3-5 September 2012*, *EMA/PRAC/571481/2012 Final*, 2012, 1-24
78. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 6-9 October 2014*. *EMA/PRAC/730503/2014*, 2014, 1-71
79. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 8-11 April 2013*, *EMA/PRAC/332071/2013 Corr.*, 2013, 1-79
80. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the 10-13 June 2013 meeting*, *EMA/PRAC/430682/2013*, 2013, 1-71
81. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 4-7 November 2013*, *EMA/PRAC/729184/2013*, 2013, 1-57



- 
- 82. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015, EMA/PRAC/257790/2015*, 2015, 1-89
  - 83. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 30 November – 3 December 2015, EMA/PRAC/75116/2016*, 2016, 1-78
  - 84. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015*, 1-99

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap**

- 85. Singh Jasvinder A., Wells George A., Christensen R. i in., *Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, NO: 2, 1-84

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap**

- 86. Appel H., Janssen L., Listing J. i in., *Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment*, *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R125
  - 87. Der Heijde D.V., Sieper J., Maksymowych W.P. i in., *Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis*, *Arthritis and Rheumatology* 2014, 66 (3) (pp 667-673)
  - 88. Gremese E., Bernardi S., Bonazza S. i in., *Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis*, *Rheumatology (United Kingdom)* 2014, 53 (5) (pp 875-881)
  - 89. Haibel H., Heldmann F., Braun J. i in., *Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare*, *Arthritis & Rheumatism* 2013, Aug;65(8):2211-3
  - 90. Lambert R.G., Salonen D., Rahman P. i in., *Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*, *Arthritis & Rheumatism* 2007 Dec;56(12):4005-14
  - 91. Lubrano E., Perrotta F.M., Marchesoni A. i in., *Remission in nonradiographic axial spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor-a drugs: An Italian multicenter study*, *Journal of Rheumatology* 2015, 42 (2) (pp 258-263)
-

- 
92. Moltó A., Paternotte S., Claudepierre P. i in., *Effectiveness of tumor necrosis factor  $\alpha$  blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort*, Arthritis Rheumatology 2014, Jul;66(7):1734-44
93. Pedersen S.J., Sørensen I.J., Lambert R.G. i in., *Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover*, Arthritis & Rheumatism 2011, Dec;63(12):3789-800

### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap**

94. Dougados M., Wood E., Combe B. i in., *Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study*, Arthritis Research and Therapy 2014,16 (6) :Article Number: 481
95. Rudwaleit M., Baraliakos X., Listing J. i in., *Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept*, Annals of the Rheumatic Diseases 2015, Sep;64(9):1305-10
96. Sieper J., Kivitz A., van Tubergen A. i in., *Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis*, Arthritis Care & Research 2015 Apr 1, 1-21
97. Sieper J., Landewe R., Rudwaleit M. i in., *Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: Results from a phase III randomized trial*, Arthritis and Rheumatology 2015, 67 (3) (pp 668-677)
-