

# **Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych**

**Analiza efektywności klinicznej**



Warszawa  
Czerwiec 2016

**Autorzy raportu:**

● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]

**Wkład pracy:**

● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]  
● [REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

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

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

VEDIM spółką z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie  
ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

Piotr Szumieluk  
UCB Pharma Sp. z o.o. / Vedim Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Poland  
Tel.: +48 (22) 596 97 67

## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>Skróty i akronimy .....</b>	<b>11</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>13</b>
1.1 Populacja.....	13
1.1.1 Definicja.....	13
1.1.2 Etiologia i patogeneza .....	14
1.1.3 Epidemiologia.....	15
1.1.4 Obraz kliniczny .....	16
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	16
1.1.5.1 Ocena stopnia ciężkości choroby .....	17
1.1.6 Leczenie .....	18
1.1.6.1 Wytyczne kliniczne .....	18
1.1.6.1.1 Rekomendacje The National Institute for Health and Care Excellence .....	19
1.1.6.1.2 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii .....	20
1.1.6.1.3 Wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism.....	21
1.1.6.1.4 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology .....	22
1.1.6.1.5 Wytyczne British Society for Rheumatology .....	23
1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych.....	23
1.1.6.3 Inhibitory TNF- $\alpha$ .....	25
1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	26
1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK	33
1.2 Interwencja .....	34
1.2.1 Certolizumab pegol (Cimzia®).....	34
1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych .....	36
1.2.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	36

---

1.2.2.2	Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	38
1.3	Komparatory.....	42
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	42
1.4	Oceniane punkty końcowe.....	42
<b>2</b>	<b>Cel pracy.....</b>	<b>46</b>
<b>3</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>47</b>
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	47
3.1.1	Strategia.....	47
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	48
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	49
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych.....	49
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych.....	50
3.2	Strategia analizy badań.....	50
<b>4</b>	<b>Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>52</b>
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	52
4.2	Badania wtórne.....	54
4.2.1	Callhoff 2015.....	55
4.2.2	Corbett 2016.....	56
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	57
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad.....	57
<b>5</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>59</b>
5.1	Skuteczność leczenia.....	59
5.1.1	Certolizumab vs adalimumab.....	59
5.1.1.1	ASAS20.....	60
5.1.1.2	ASAS40.....	62
5.1.1.3	ASAS PR.....	64
5.1.1.4	ASAS 5/6.....	66
5.1.1.5	Ocena aktywności choroby – ASDAS.....	68
5.1.1.6	ASDAS ID.....	70
5.1.1.7	ASDAS MI.....	72

---

5.1.1.8	BASDAI 50.....	74
5.1.1.9	Ocena aktywności choroby – BASDAI.....	76
5.1.1.10	Ocena ruchomości – BASMI .....	79
5.1.1.11	Ocena sprawności fizycznej – BASFI.....	82
5.1.1.12	Podsumowanie wyników.....	85
5.1.2	Certolizumab vs etanercept.....	85
5.1.2.1	ASAS20.....	86
5.1.2.2	ASAS40.....	88
5.1.2.3	Ocena aktywności choroby – ASDAS .....	90
5.1.2.4	ASDAS ID.....	92
5.1.2.5	BASDAI 50.....	94
5.1.2.6	Ocena aktywności choroby – BASDAI.....	96
5.1.2.7	Ocena ruchomości – BASMI .....	99
5.1.2.8	Ocena sprawności fizycznej – BASFI.....	101
5.1.2.9	Podsumowanie wyników.....	103
5.1.3	Certolizumab vs golimumab.....	103
5.1.3.1	ASAS20.....	104
5.1.3.2	ASAS40.....	106
5.1.3.3	ASAS PR.....	108
5.1.3.4	Ocena aktywności choroby – ASDAS .....	110
5.1.3.5	BASDAI 50.....	112
5.1.3.6	Ocena aktywności choroby – BASDAI.....	114
5.1.3.7	Ocena ruchomości – BASMI .....	116
5.1.3.8	Ocena sprawności fizycznej – BASFI.....	118
5.1.3.9	Podsumowanie wyników.....	120
5.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	121
<b>6</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>122</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>123</b>
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....	123
7.1.1	Certolizumab vs adalimumab.....	123
7.1.2	Certolizumab vs etanercept.....	126

---

7.1.3 Certolizumab vs golimumab.....	128
7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	129
7.3 Siła dowodów .....	130
<b>8 Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>131</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>	<b>133</b>
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>138</b>
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....</b>	<b>141</b>
<b>Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów .....</b>	<b>146</b>
<b>Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne - zestawienie.....</b>	<b>149</b>
<b>Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>151</b>
<b>Aneks 7. Punkty końcowe oceny skuteczności uwzględnione w badaniach .....</b>	<b>153</b>
<b>Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....</b>	<b>156</b>
<b>Aneks 9. Kryteria rozpoznania ASAS .....</b>	<b>158</b>
<b>Aneks 10. Metoda Buchera.....</b>	<b>159</b>
<b>Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....</b>	<b>160</b>
EMA.....	160
URPL .....	173
FDA173	
Inne.....	176
<b>Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....</b>	<b>178</b>
<b>Aneks 13. Opis technologii opcjonalnych - inne inhibitory TNF-alfa zarejestrowane we wskazaniu nr-AxSpA.....</b>	<b>181</b>
Adalimumab.....	181
Etanercept .....	183
Golimumab .....	184
<b>Spis tabel.....</b>	<b>187</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>192</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>193</b>

---

## Streszczenie

### Analiza problemu

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa. Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię osiową bez zmian na RTG. Nowe kryteria klasyfikacyjne SpA pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób. Wykorzystując dane MZ i NFZ oraz fakt, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w USA jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w przedziale od około 57 000 do 150 000. Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, gimnastykę kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W leczeniu II rzutu zastosowanie mają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF- $\alpha$ . Aktualnie w Polsce żaden antagonist TNF- $\alpha$  nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Wnioskowane jest finansowanie certolizumabu w ramach nowego Programu Lekowego, obejmującego pacjentów z ZZSK i nr-axSpA. Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem.

### Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF- $\alpha$  dostępnymi w Polsce w analizowanym wskazaniu: adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

### Metody

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

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

### Wyniki

Do dnia 25.05.2016 r. odnaleziono 1 badanie (5 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w porównaniu z placebo (RAPID-axSpA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab z adalimumabem, etanerceptem ani golimumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

W celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 5 badań (13 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA);
- 2 badania porównujące stosowanie adalimumabu z placebo (ABILITY-1 i Haibel 2008);
- 1 badanie porównujące stosowanie etanerceptu z placebo (EMBARK);
- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD).

### **Certolizumab vs adalimumab**

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), odetków chorych z odpowiedzią na leczenie, remisją częściową i nieaktywną postacią choroby, a także oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS oraz oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI, w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS (CER 200 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,06; 0,38],  $p<0,05$ ; CER 400 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,06; 0,38],  $p<0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,09; 0,35],  $p<0,05$ ) oraz zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1: CER 200 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,30; -0,30],  $p<0,05$ ; CER 400 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,23; -0,37],  $p<0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,06; -0,54],  $p<0,05$ ). Różnica obserwowana dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI była istotna klinicznie (minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt). Wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,90 pkt [95%CI: -2,66; 0,86],  $p=ns$ ; CER 400 mg vs ADA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -2,35; 1,15],  $p=ns$ ; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,70 pkt [95%CI: -2,31; 0,91],  $p=ns$ ).

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1: CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,90 pkt [95%CI: -1,71; -0,09],  $p<0,05$ ). Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno oraz wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

### **Certolizumab vs etanercept**

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), odetków chorych z odpowiedzią na leczenie i nieaktywną postacią choroby, w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (CER 200 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,99; -0,01],  $p<0,05$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,98; -0,02],  $p<0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,90; -0,10],  $p<0,05$ ), oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (CER 200 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -



1,14; -0,06],  $p < 0,05$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -1,13; -0,07],  $p < 0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -1,09; -0,11],  $p < 0,05$ ) oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (CER 200 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,23; -0,17],  $p < 0,05$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,16; -0,24],  $p < 0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,00; -0,40],  $p < 0,05$ ). Istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt. Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,20 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie (0,5 pkt w skali ASDAS oraz 0,6 pkt w skali BASMI, zakres skal od 0 do 10 pkt).

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby w skali BASDAI (zmiana od wartości początkowej CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-1,10 pkt [95%CI: -2,09; -0,11],  $p < 0,05$ ; wynik końcowy CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,84; -0,02],  $p < 0,05$ ). Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno nie osiągnęły jednak istotności statystycznej (zmiana od wartości początkowej CER 200 mg vs ETA: MD=-1,00 pkt [95%CI: -2,17; 0,17],  $p = ns$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-1,10 pkt [95%CI: -2,25; 0,05],  $p = ns$ ; wynik końcowy CER 200 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI: -2,04; 0,18],  $p = ns$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI: -2,06; 0,20],  $p = ns$ ).

### **Certolizumab vs golimumab**

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20: CER 200 mg vs GOL: OR=0,58 [95%CI: 0,21; 1,58],  $p = ns$ ; RD=-0,12 [95%CI: -0,35; 0,11],  $p = ns$ ; CER 400 mg vs GOL: OR=0,68 [95%CI: 0,25; 1,86],  $p = ns$ , RD=-0,08 [95%CI: -0,31; 0,15],  $p = ns$ ; CER 200 + 400 mg vs GOL: OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,57],  $p = ns$ , RD=-0,10 [95%CI: -0,31; 0,11],  $p = ns$ ), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem.

### **Bezpieczeństwo**

Ze względu na brak raportowania zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych, tj. z nr-axSpA w badaniu RAPID-axSpA (ocena populacji docelowej stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe) w analizie nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa certolizumabu w pośrednim porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

## **Wnioski**

### **Certolizumab vs adalimumab**

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie, remisją częściową i nieaktywną postacią choroby, a także porównywalne wyniki dotyczące oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS i oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI u chorych stosujących certolizumab i adalimumab uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności adalimumabu**.

Korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS została również wykazana w analizie dla adalimumabu (Humira). Zgodnie z opinią autorów analizy dla adalimumabu, uzyskany wynik nie wpływa na ogólne wnioski analizy. Autorzy przyjęli założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych

terapii, co zostało przyjęte przez AOTMiT. W kontekście analizowanych w niniejszej analizie punktów końcowych, powyższe założenie o braku różnic, jest założeniem konserwatywnym.

#### **Certolizumab vs etanercept**

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie i nieaktywną postacią choroby u chorych stosujących certolizumab i etanercept oraz niewielkie różnice obserwowane dla oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI i oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności etanerceptu.**

#### **Certolizumab vs golimumab**

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem. Wykazano, że **skuteczność certolizumabu jest porównywalna do skuteczności golimumabu.**

## Skróty i akronimy

axSpA	spondyloartropatia osiowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
bd	brak danych
CER	certolizumab
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRP	białko C-reaktywne
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MTX	metotreksat
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

---

ZZSK      zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## 1 Analiza problemu decyzyjnego

### 1.1 Populacja

Poniższy rozdział zawiera opis populacji, w której analizowana interwencja ma być stosowana. Rozdział składa się ze zdefiniowania jednostki chorobowej stanowiącej wskazanie do zastosowania analizowanego leku, opisu etiologii i patogenez, epidemiologii, obrazu klinicznego, rozpoznania i diagnostyki, stosowanych obecnie metod leczenia, a także zidentyfikowanych wytycznych klinicznych i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych z Polski i z innych krajów świata.

#### 1.1.1 Definicja

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) dzieli się tradycyjnie na kilka podtypów, do których należą: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia niezróżnicowana.

Do klasyfikowania chorych na SpA można użyć różnych zestawów kryteriów. Zgodnie z kryteriami nowojorskimi obowiązującymi od 1984 r., decydującą rolę w rozpoznaniu ZZSK stanowiło kryterium radiologiczne – obecność obustronnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronnych 3-4 stopnia. W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.<sup>1,2</sup> Grupa ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową).

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa (tzw. kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Postać obwodowa spondyloartropatii osiowej manifestuje się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców.<sup>3,4</sup>

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię osiową bez zmian na RTG.<sup>4</sup>

Na ogół proces zapalny rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6–8 lat, zanim się ujawni na RTG. Chorzy na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG mają tak samo dużą aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK. Przyjmuje się zatem, że chorzy na SpA osiową bez zmian na RTG i chorzy z rozpoznaniem ZZSK odzwierciedlają różne stadia jednej choroby.<sup>5</sup>

### 1.1.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia spondyloartropatii osiowej nie jest znana. Do istotnych czynników ryzyka spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK należy płeć męska. Mężczyźni chorują na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa 3-krotnie częściej niż kobiety, ponadto przebieg choroby u kobiet jest zwykle łagodniejszy niż u mężczyzn. ZZSK u kobiet zaczyna się później, ale częściej dochodzi do manifestacji w stawach obwodowych.<sup>6</sup>

Początek choroby przypada zwykle na 3. dekadę życia, jednak również nierzadko zdarzają się przypadki zachorowań u młodzieży. Szacuje się, że czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a postawieniem diagnozy wynosi około 8-9 lat.<sup>7</sup> Na ogół zapalenie rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6–8 lat, zanim się ujawni na RTG.<sup>2</sup> Istnieją dane, które świadczą o tym, że ZZSK może mieć charakter dziedziczny, niemniej jednak dane te nie są w pełni potwierdzone i wymagają dalszej weryfikacji.

Patogeneza spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa nie jest wyjaśniona. Większość teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby wiąże ją z obecnością antygeny HLA-B27. Jednym z możliwych wyjaśnień początku procesu zapalnego jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych, w tym TNF-alfa.<sup>8,9</sup> W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- $\alpha$ , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- $\beta$ . Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej oka.<sup>4</sup>

### 1.1.3 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych są ubogie. Wielkość populacji pacjentów z nr-axSpA w Polsce można jedynie szacunkowo określić na podstawie dostępnych danych pochodzących z innych krajów.

Jedno z ostatnio opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55%.<sup>10</sup> Powyższe dane wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jest 1,9-2,5 razy większe niż w przypadku ZZSK. Wykorzystując dane, zgodnie z którymi przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w przedziale od około 57 000 do 150 000.

W retrospektywnym badaniu ankietowym, opartym na kryteriach klasyfikacyjnych ASAS, rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej w populacji Stanów Zjednoczonych w wieku 18-44 lat oszacowano na poziomie 0,70%. Szacunkowe rozpowszechnienia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wynosiły 0,35%.<sup>11</sup>

W będącym w toku badaniu F12-117 oceniano odsetek pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wśród pacjentów, u których przewlekły ból pleców utrzymywał się  $\geq 3$  miesiące, a choroba rozpoczęła się przed 45. rokiem życia i u których wystąpił co najmniej jeden czynnik spośród: obecności genu HLA-B27, bólu pleców spowodowanego stanem zapalnym lub obecności zapalenia stawów krzyżowobiodrowych potwierdzona rezonansem magnetycznym. W oparciu o wstępne wyniki tego badania u 146/453 (32%) pacjentów została zdiagnozowana spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych, z czego 5% (8/146) spełniało wszystkie kryteria aktywnej postaci choroby (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]  $\geq 4$ , obecność procesu zapalnego potwierdzona MRI lub podwyższonym poziomem CRP, wcześniejsze leczenie co najmniej 2 NSAID) i mogło zostać zakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ .<sup>12</sup>

Różnicowanie pacjentów ze spondyloartropatią osiową pomiędzy chorych z ZZSK a chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest związane z czasem trwania choroby w momencie diagnozy, a prawdopodobieństwo zdiagnozowania ZZSK jest większe u pacjentów, u których objawy występują dłużej. W badaniu kohortowym opartym na kryteriach ASAS spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych zdiagnozowano u 67,3% chorych, u których objawy występowały przez  $\leq 1$  rok i u 28,6% pacjentów z objawami trwającymi  $> 12$  miesięcy.<sup>13</sup>

Zapadalność na spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest tożsama z zapadalnością na ZZSK i jest związana z rozpowszechnieniem HAL-B27– w zależności

od regionu zapadalność na ZZSK (a zatem i spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych) wynosi od 0,5/100 tys. w Japonii, przez 1,5/100 tys. w Grecji, 6,9/100 tys. w Finlandii, 7,3/100 tys. w USA, do 10,6/100 tys. w Norwegii.<sup>14</sup> Brakuje opublikowanych danych o zapadalności na ZZSK/nr-axSpA w Polsce.

#### 1.1.4 Obraz kliniczny

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

#### 1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.<sup>2</sup> Grupa ASAS opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową).

Do kryteriów klasyfikacji spondyloartropatii osiowej (kryteria można zastosować u chorych, u których ból krzyża utrzymuje się  $\geq 3$  miesiące i wystąpił przed 45 r.ż.) należą:

- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MRI lub RTG) oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii, lub



- występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA.<sup>2,4</sup>

Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na RTG zdefiniowano jako obustronne zmiany zapalne stopnia 2-4 lub jednostronne stopnia 3-4 według kryteriów nowojorskich. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI zostało zdefiniowane jako aktywne zmiany zapalne w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych z pewnym obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem tkanki kostnej, sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią.<sup>2,4</sup>

Do cech spondyloartropatii wg ASAS 2010 należą:

- zapalny ból krzyża – występują co najmniej 4 z następujących cech: ból wystąpił przed 40. r.ż., podstępny początek, zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych, nie ustępuje podczas odpoczynku, występuje w nocy (zmniejsza się po wstaniu z łóżka);
- zapalenie stawów obwodowych – aktywne zapalenie błony maziowej (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przyczepów ścięgnistych w obrębie pięty – ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągnięta podeszwowego od kości piętowej (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka – zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców – obecnie lub w wywiadzie;
- łuszczyca – obecnie lub w wywiadzie;
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – ustąpienie lub znaczne zmniejszenie natężenia bólu pleców 24-48 h po przyjęciu pełnej dawki NLPZ;
- spondyloartropatia w wywiadzie rodzinnym – występowanie u krewnych 1. lub 2. stopnia którejkolwiek z chorób: ZZSK, łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit;
- HLA-B27 – wynik dodatni wg standardowych technik laboratoryjnych;
- zwiększone stężenie CRP w surowicy – stężenie powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn u pacjenta z bólem krzyża.<sup>2,4</sup>

#### 1.1.5.1 Ocena stopnia ciężkości choroby

Na ocenę stopnia ciężkości choroby składa się wiele elementów: aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne pacjentów oraz zaawansowanie zmian w strukturze układu kostnego.<sup>16</sup> Skala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest najczęściej używanym instrumentem pomiaru aktywności choroby. Jest ona złożonym indeksem 5 podstawowych objawów choroby: osiowego oraz obwodowego bólu,

sztymności, zmęczenia i entezopatii (zapalenia przyczepów ścięgniastych).<sup>17</sup> Do oceny fizycznego funkcjonowania najczęściej stosuje się skalę BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).<sup>18</sup> Odpowiedź na leczenie ocenia się zazwyczaj w skali BASDAI oraz według kryteriów odpowiedzi ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*).<sup>19</sup>

W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych oraz pacjentów z ZZSK stosowane są te same skale oceny odpowiedzi na leczenie. Szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal oceny klinicznej nasilenia objawów choroby oraz skal oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS przedstawiono w rozdziale 1.4.

### 1.1.6 Leczenie

W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych i postać choroby z obecnymi zmianami radiologicznymi, odpowiadającą ZZSK, według kryteriów nowojorskich. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- $\alpha$  są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK.<sup>1</sup>

Poniżej opisano zidentyfikowane standardy leczenia oraz wytyczne postępowania w przypadku ZZSK definiowanego zgodnie z kryteriami nowojorskimi oraz w przypadku nr-axSpA.

#### 1.1.6.1 Wytyczne kliniczne

Na typowe leczenie składają się głównie regularna fizykoterapia, gimnastyka kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Główną funkcją NLPZ jest łagodzenie bólu oraz umożliwienie wykonywania ćwiczeń gimnastycznych. W leczeniu drugiego rzutu stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh, ang. *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), takie jak sulfasalazyna i metotreksat. LMPCh podaje się często razem z systemowymi kortykosteroidami lub kortykosteroidami podawanymi dostawowo. Wnioski wynikające z systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w ramach Cochrane Collaboration wskazują jednak, że skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Mimo iż sulfasalazyna zmniejsza wynik OB oraz zwalcza sztywność poranną, to jej stosowanie nie powoduje istotnej poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia bólu czy poprawy ruchliwości kręgosłupa.<sup>20</sup> Przegląd wykonany przez Cochrane Collaboration nie wykazał również istotnych korzyści płynących z zastosowania metotreksatu w ZZSK.<sup>21</sup> Testowane były również

inne eksperymentalne terapie, takie jak leczenie pamidronianem, amitryptyliną, penicylamina, tetracykliną czy cyprofloksacyną, jednak nie wiązały się one z istotną redukcją odczynu bólowego, a ich wpływ na BASDAI był niewielki lub żaden.<sup>22,23</sup>

Zidentyfikowano i opisano w poniższych podrozdziałach następujące wytyczne:

- rekomendacje The National Institute for Health and Care Excellence;
- wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii;
- wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism;
- wytyczne Spanish Society of Rheumatology;
- wytyczne British Society for Rheumatology.

#### **1.1.6.1.1 Rekomendacje The National Institute for Health and Care Excellence**

Zgodnie z rekomendacjami *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2016 r. adalimumab, cetolizumab, etanercept, golimumab i infliksymab są rekomendowane, w zakresie wskazań rejestracyjnych, jako opcje terapeutyczne w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci ZZSK u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Infliksymab jest rekomendowany jedynie w przypadku rozpoczęcia leczenia najtańszym produktem leku.

Adalimumab, certolizumab i etanercept są rekomendowane, w zakresie wskazań rejestracyjnych, jako opcje terapeutyczne leczenia ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Odpowiedź na leczenie adalimumabem, certolizumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem powinna być oceniana 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie w przypadku wyraźnych dowodów uzyskania odpowiedzi zdefiniowanych jako:

- redukcja wyniku *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) o co najmniej 50% w stosunku do wartości ocenionej przed leczeniem lub o co najmniej 2 jednostki oraz
- redukcja wyniku uzyskanego przy pomocy wizualnej skali analogowej dla bólu kręgosłupa o co najmniej 2 cm.

Stosowanie innego inhibitora TNF-alfa jest rekomendowane u chorych z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na terapię pierwszym inhibitorem TNF-alfa, oraz u chorych, u których nastąpiło zatrzymanie odpowiedzi na leczenie.<sup>24</sup>

#### 1.1.6.1.2 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii

Zgodnie z rekomendacjami Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii z 2008 r. dotyczącymi postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne.<sup>25</sup> Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki, dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w przypadku bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie.

Do leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  kwalifikują się chorzy:

- z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów;
- z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.

Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych (podawanie przez min. 3 miesiące dwóch NLPZ w różnym czasie w maksymalnej dawce). Należy wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: wartość BASDAI  $\geq 4$ , ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4, stężenie CRP w krwi  $> 10$  mg/l. Należy również wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z następujących testów: nieprawidłowy test Schobera, test rozszerzalności klatki piersiowej, test odległości potylicy-ściana. Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępów *tragus-ściana*, zgięcia bocznego lędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej.

Leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  zaleca się szczególnie, gdy choroba rozpoczęła się przed 16. rokiem życia, gdy występują powikłania narządowe, takie jak wtórna amyloidoza, występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, w przypadku zapalenia stawu biodrowego. Przegląd danych klinicznych z badań z randomizacją, wskazuje, że stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, jest skuteczne klinicznie w ocenie takich parametrów, jak ASAS, BASDAI i BASFI w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. Ponadto, porównanie pośrednie tych trzech leków nie wykazało istotnych różnic w skuteczności ww. preparatów. Natomiast biorąc pod uwagę wskaźnik koszt-

skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych z ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tygodni.

Aktywność procesu chorobowego u pacjenta poddanego leczeniu biologicznemu powinna być monitorowana w odstępach miesięcznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie do 12-18 tyg., a następnie przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej co 3-4 miesiące.

#### 1.1.6.1.3 Wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism

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

Autorzy wytycznych ASAS/EULAR z 2010 r. dotyczących leczenia ZZSK mają świadomość, że leczenie chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych jest również bardzo ważnym zagadnieniem. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- $\alpha$  są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK.<sup>1</sup>

Tabela 1. Wytyczne ASAS/EULAR.

<b>Ogólne zasady postępowania</b>	<p>Leczenie ZZSK powinno być dostosowane do:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych),</li><li>• nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych,</li><li>• ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki, uwarunkowania psychosocjalne).</li></ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Monitorowanie pacjenta powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wywiad lekarski (np. kwestionariusz),</li><li>• parametry kliniczne,</li><li>• badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, wskaźnik ASAS.</li></ul> <p>Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i leczenia.</p>
<b>Leczenie niefarmakologiczne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edukacja pacjenta i regularnych ćwiczeniach.</li><li>• Indywidualna i grupowa kinezyterapia.</li><li>• Wsparciem mogą służyć stowarzyszenia pacjentów i grupy samopomocy.</li></ul>
<b>NLPZ</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność.</li><li>• Zalecane pacjentom z trwałą, aktywną i objawową chorobą.</li><li>• Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-</li></ul>

	<p>naczyniowego i żołądkowo-jelitowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosuje się nieselektywne NLPZ z lekiem gastroprotektynym lub selektywny COX-2 inhibitor z lekiem gastroprotektynym lub bez.</li> </ul>
<b>Leki przeciwbólowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.</li> </ul>
<b>Kortykosteroidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym.</li> <li>• Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK.</li> </ul>
<b>LMPCh</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK.</li> <li>• Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych.</li> </ul>
<b>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab, golimumab, infliksymab, etanercept)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS.</li> <li>• Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed lub łącznie z preparatami anti-TNF u pacjentów z postacią osiową ZZSK.</li> <li>• Nie ma dowodów wskazujących na różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z chorobą zajmującą stawy osiowe, objawami w obrębie stawów/ścięgien, ale w przypadku współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych.</li> <li>• W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF-<math>\alpha</math>, można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF-<math>\alpha</math>.</li> <li>• Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-<math>\alpha</math> w leczeniu ZZSK.</li> <li>• Nie ma uzasadnienia, aby w przypadku osiowej postaci ZZSK obligatoryjnie podawać LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> lub podczas niej.</li> </ul>

#### 1.1.6.1.4 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology

Zgodnie z hiszpańskimi zaleceniami ESPOGUIA (Spanish Society of Rheumatology) z 2010 r. pierwszą linię leczenia ZZSK powinny stanowić NLPZ, ponieważ powodują szybką poprawę objawów, szczególnie bólu, funkcjonowania i sztywności. Jednak 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony minimum 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane, należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa.

Spośród leków modyfikujących przebieg choroby w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatipryna,

cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.

Terapia biologiczna jest rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na leczenie NLPZ, LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregośkolwiek z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby.

W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anty-TNF nie jest wskazane.<sup>26</sup>

#### 1.1.6.1.5 Wytyczne British Society for Rheumatology

Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology<sup>27</sup> z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNFalfa u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNFalfa może być właściwe, jeśli:

- choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie;
- ZZSK jest aktywne: BASDAI  $\geq 4$  punkty oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień)  $\geq 4$  cm, oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu;
- niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanymi kolejno w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie.

Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów).

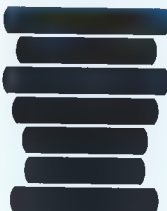


Schemat leczenia powinien być zgodny z zaleceniami producenta. Po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi klinicznej leczenie powinno być regularnie weryfikowane w celu zapewnienia, że pacjent otrzymuje minimalną dawkę potrzebną do podtrzymania efektu klinicznego.

#### 1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych

W Analizie Weryfikacyjnej<sup>28</sup> preparatu Cimzia (certolizumab pegol) AOTMiT powołuje się na opinie konsultanta krajowego, konsultantów wojewódzkich oraz anonimowego eksperta, którzy wskazują m.in. technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, technologię medyczną uważaną za najskuteczniejszą w danym wskazaniu oraz technologie medyczne zalecane do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce. Opinie ekspertów

dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu nr-axSpA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu nr-axSpA.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Około 10% z populacji z ZZSK tj. Infliksymab – 100, adalimumab – 650, etanercept – 750, golimumab – 100</p>	-	<p>Leki anty TNF są umiejscowione w rekomendacjach ASAS dokładnie tak jak w programie lekowym. Opublikowane w br. Zalecenia dotyczące strategii leczenia „do celu” (T2T) zostały ujęte w proponowanych przeze mnie zmianach. Dyskusyjne jest postępowanie w przypadku uzyskania niskiej aktywności choroby – aktualnie brak jest zaleceń, aby leczenie przerywać, zalecenia takie są dyskutowane w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i wynikają z ograniczonego bezpieczeństwa leków biologicznych. Proponowane w programie przerwanie leczenia i powrót do niego w przypadku zaostrzenia nie był oceniany w tej chorobie, taka ewentualność dopuszczana jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>
	<p>Lekami pierwszego rzutu w osiowej postaci SpA są niesteroidowe leki przeciwzapalne (95%), a w przypadku braku efektu inhibitory TNF alfa.</p>	<p>W przypadku niepowodzenia terapii pierwszoliniowej (NLPZ) postaci nr-axSpA najbardziej efektywne jest zastosowanie inhibitorów TNF alfa. Brak jest bezpośrednich porównań odnośnie poszczególnych preparatów anty-TNF.</p>	<p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ASAS rekomendowane jest leczenie inhibitorem TNF alfa w przypadku niepowodzenia dwóch leków z grupy NLPZ stosowanych łącznie przez okres co najmniej 4 tygodni.</p>
	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne – około 70% chorych</p>	<p>NLPZ oraz inhibitory TNF</p>	<p>Rekomendacja – Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landawe R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit Md, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van</p>



Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Anonimowy ekspert	Zarejestrowany jest w leczeniu – oprócz certolizumabu – adalimumab oraz etanercept.	Wszystkie trzy inhibitory TNF zarejestrowane w tym wskazaniu, nie było badań „head to head”.	den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):6-16. U wszystkich chorych należy wdrożyć właściwą terapię przynajmniej dwoma lekami z grupy NLPZ w ciągu 4 tygodni w maksymalnie rekomendowanej dawce o ile nie są przeciwwskazane i w postaci osiowej nie jest wymagane wcześniejsze podawanie leków modyfikujących; jeśli choroba jest wtedy nadaktywna przez okres dłuższy niż 4 tygodnie (BASDAI >4; i jest pozytywna opinia eksperta) wtedy należy włączyć inhibitory TNF.

### 1.1.6.3 Inhibitory TNF- $\alpha$

Jedna z hipotez rozwoju spondyloartropatii osiowej wiąże się z TNF- $\alpha$ , który produkowany jest m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- $\alpha$  powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin i cząsteczek adhezyjnych, które powodują rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- $\alpha$  stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów.<sup>8,23</sup>

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ , stosuje się terapię anti-TNF- $\alpha$ . Mechanizm działania inhibitorów TNF- $\alpha$  polega na wiązaniu rozpuszczalnego i związanego z błonami TNF- $\alpha$ , a przez to – blokowaniu jego interakcji z receptorami p55 i p75. Prowadzi to do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.<sup>29</sup> Ponadto infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF oraz hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.<sup>30</sup>

Zgodnie z zaleceniami EULAR, terapia anti-TNF powinna być włączona u pacjentów z przewlekłym ciężkim ZZSK, aktywnym mimo prowadzenia konwencjonalnego leczenia.

Konsensus ASAS dotyczący leczenia anti-TNF w ZZSK z 2006 roku:<sup>19</sup>

- Rozpoznanie: pacjenci spełniają zmodyfikowane kryteria New York dla rozpoznania ZZSK.

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

W 2010 roku populację przeznaczoną do leczenia anty-TNF $\alpha$  rozszerzono o pacjentów spełniających kryteria ASAS dla rozpoznania osiowej spondyloartropatii. Rozszerzenie rekomendacji pozwala na włączenie pacjentów z ZZSK we wczesnym stadium, z zapaleniem stawów kręgosłupa widocznym na rezonansie magnetycznym, ale bez zmian widocznych RTG. Kryteria rozpoznania spondyloartropatii wg ASAS opisano w rozdziale 1.1.5 oraz w aneksie 9.

#### **1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych**

Dnia 25 kwietnia 2016 roku Rada Przejrzystości wydała stanowiska w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). W Stanowisku nr 41/2016 Rada

Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych zmian w zapisach programu lekowego oraz wypracowania korzystniejszego RSS. Wnioskowany program lekowy obejmuje populację z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w której adalimumab będzie stosowany jako trzecia linia leczenia, po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ. Należy podkreślić, że część pacjentów z ciężką aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych rozwija zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Żaden z leków z grupy anty-TNF posiadających wskazanie rejestracyjne w analizowanej populacji nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki badań naukowych (opisanych m. in. w publikacjach van der Heijde 2016 i Sieper 2013) wskazują na skuteczność adalimumabu w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowych (tj. ASAS40), jak i drugorzędowych punktów końcowych (ASAS50, ASAS70, poprawa jakości życia, istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS i BASDAI). Porównania pośrednie z innymi lekami z grupy anty-TNF wskazują, że adalimumab cechuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, jak certolizumab pegol i etanercept. Leki anty-TNF, w tym adalimumab, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia jest kosztowo-użyteczna. Zauważyć jednak należy, że na uzyskane wyniki mogą mieć wpływ zawyżone wskaźniki długookresowej odpowiedzi na leczenie, a także przyjęte wskaźniki BASDAI i BASFI. Z uwagi na niepewność analizy ekonomicznej (analizy użyteczności kosztów w porównaniu z placebo) należy dążyć do zmniejszenia ceny leku. Lek jest refundowany w większości krajów UE, w tym również w niektórych krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita. W zapisach programu lekowego należy doprecyzować, czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów, u których zaprzestano podawania leków, a następnie ponownie włączano ich do programu w ten sposób, że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy. Wątpliwości wzbudza również wymóg nagłego odstawienia leku po 18 miesiącach – korzystniejsze wydaje się stopniowe odstawienie dostosowane indywidualnie do chorego. W programie lekowym można również rozważyć zawężenie kryteriów włączenia do grup, które w oparciu o uzyskane wyniki badań odnoszą największe korzyści ze stosowanej technologii, np. osób poniżej 40 r.ż., u których choroba trwa krócej niż 5 lat. W rekomendacji nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 roku Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira,

adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii adalimumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.

Dnia 25 maja 2015 roku Rada Przejrzystości wydała stanowiska w sprawie oceny leku 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)”. W Stanowisku nr 73/2015, 74/2015 i 75/2015 Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją 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 M46)” zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Obraz kliniczny ciężkiej, aktywnej nr-axSpA (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia) nie jest jeszcze dokładnie opisany i może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). W przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnej różnicy efektywności inhibitorów TNF pomiędzy chorymi ZZSK i nr-axSpA. Istniejące dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują, że antagoniści TNF mogą być lekami skutecznymi w ZZSK oraz ciężkiej postaci nr-axSpA (ICD 10: M 46), Porównania pośrednie nie rozstrzygają jednoznacznie, który z inhibitorów TNF stosowanych w tym wskazaniu jest skuteczniejszy, jednak wyniki leczenia etanerceptem w zakresie oceny aktywności choroby, sprawności fizycznej, ruchomości kręgosłupa ustępują uzyskanym po certolizumabie pegol. Działania niepożądane etanerceptu występują z częstością podobną jak w populacji chorych na nr-axSpA. Trzy rekomendacje kliniczne organizacji i towarzystw naukowych są pozytywne i wskazują na skuteczność inhibitorów TNF zarówno w ZZSK, jak i nr-axSpA. Dalsze rekomendacje kliniczne są obecnie w trakcie opracowania. Jedna rekomendacja refundacyjna jest pozytywna, jedna negatywna. Lek nie został w tym wskazaniu zaakceptowany przez FDA. Lek jest refundowany w 15 wśród 39 krajów UE i EFTA, w tym 5/7 państw o PKB zbliżonym do Polski. W opiniach polskich ekspertów inhibitory TNF są lekami zalecanymi po niewystarczającej odpowiedzi na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne; zwrócono jednak uwagę na wysoką cenę leku. Etanercept jest nieefektywny kosztowo. Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.

Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>W sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z objektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z objektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych zmian w zapisach programu lekowego oraz wypracowania korzystniejszego RSS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wnioskowany program lekowy obejmuje populację z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z objektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w której adalimumab będzie stosowany jako trzecia linia leczenia, po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ. Należy podkreślić, że część pacjentów z ciężką aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych rozwija zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa. Żaden z leków z grupy anty-TNF posiadających wskazanie rejestracyjne w analizowanej populacji nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki badań naukowych (opisanych m. in. w publikacjach van der Heijde 2016 i Sieper 2013) wskazują na skuteczność adalimumabu w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowych (tj. ASAS40), jak i drugorzędowych punktów końcowych (ASAS50, ASAS70, poprawa jakości życia, istotna klinicznie poprawa według kryteriów ASDAS i BASDAI). Porównania pośrednie z innymi lekami z grupy anty-TNF wskazują, że adalimumab cechuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, jak certolizumab pegol i etanercept.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z objektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii adalimumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że adalimumab jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (porównanie pośrednie z etanerceptem i certolizumabem pegol) w terapii nr-axSpA (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis). Nie dokonano jednak porównania z golimumabem, który jest również zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i choć nie jest w nim refundowany (tak jak pozostałe inhibitory TNF-alfa), to mógłby stanowić technologię alternatywną dla adalimumabu.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>W sprawie oceny leku Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców</p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2015, 74/2015 i 75/2015 z dnia 25 maja 2015 r.  Rekomendacja</p>	<p>Leki anty-TNF, w tym adalimumab, stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia jest kosztowo-użyteczna. Zauważyć jednak należy, że na uzyskane wyniki mogą mieć wpływ zawyżone wskaźniki długookresowej odpowiedzi na leczenie, a także przyjęte wskaźniki BASDAI i BASFI. Z uwagi na niepewność analizy ekonomicznej (analizy użyteczności kosztów w porównaniu z placebo) należy dążyć do zmniejszenia ceny leku. Lek jest refundowany w większości krajów UE, w tym również w niektórych krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita.</p> <p>W zapisach programu lekowego należy doprecyzować, czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów, u których zaprzestano podawania leków, a następnie ponownie włączano ich do programu w ten sposób, że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy. Wątpliwości wzbudza również wymóg nagłego odstawienia leku po 18 miesiącach – korzystniejsze wydaje się stopniowe odstawienie dostosowane indywidualnie do chorego. W programie lekowym można również rozważyć zawężenie kryteriów włączenia do grup, które w oparciu o uzyskane wyniki badań odnoszą największe korzyści ze stosowanej technologii, np. osób poniżej 40 r.ż., u których choroba trwa krócej niż 5 lat.</p> <p><u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją 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 M46)” zgodnie z zapisami uzgodnionego</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”	Prezesa AOTMiT nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r.	<p>programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Obraz kliniczny ciężkiej, aktywnej nr-axSpA (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia) nie jest jeszcze dokładnie opisany i może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. W przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnej różnicy efektywności inhibitorów TNF pomiędzy chorymi ZZSK i nr-axSpA. Istniejące dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują, że antagoniści TNF mogą być lekami skutecznymi w ZZSK oraz ciężkiej postaci nr-axSpA (ICD 10: M 46). Porównania pośrednie nie rozstrzygają jednoznacznie, który z inhibitorów TNF stosowanych w tym wskazaniu jest skuteczniejszy, jednak wyniki leczenia etanerceptem w zakresie oceny aktywności choroby, sprawności fizycznej, ruchomości kręgosłupa ustępują uzyskanym po certolizumabie pegol. Działania niepożądane etanerceptu występują z częstością podobną jak w populacji chorych na nr-axSpA. Trzy rekomendacje kliniczne organizacji i towarzystw naukowych są pozytywne i wskazują na skuteczność inhibitorów TNF zarówno w ZZSK, jak i nr-axSpA. Dalsze rekomendacje kliniczne są obecnie w trakcie opracowania. Jedna rekomendacja refundacyjna jest pozytywna, jedna negatywna. Lek nie został w tym wskazaniu zaakceptowany przez FDA. Lek jest refundowany w 15 wśród 39 krajów UE i EFTA, w tym 5/7 państw o PKB zbliżonym do Polski. W opiniach polskich ekspertów inhibitory TNF są lekami zalecanymi po niewystarczającej odpowiedzi na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne; zwrócono jednak uwagę na wysoką cenę leku. Etanercept jest nieefektywny kosztowo. Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.</p>	<p>przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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 postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia stwierdza, że etanercept jest terapia porównywalna pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF ale nie jest terapią kosztowa efektywną. Przedstawione dowody wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć na względzie, że nie odnaleziono badań dokładnie odzwierciedlających charakterystykę chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego. W efekcie przeprowadzona analiza przedstawia wyniki dla populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania zostały przeprowadzone na niedużej grupie chorych. W analizie ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania, w ramach jednego z nich zastosowano analizę minimalizacji kosztów w stosunku do porównania obejmującego zastawanie etanerceptu i certolizumabu pegol. Analiza kliniczna w porównaniu pośrednim wykazała, że certolizumab pegol ma wyższą skuteczność, w związku z czym przeprowadzona technika analityczna nie wydaje się być właściwa. Dodatkowo, w analizie ekonomicznej jako komparator zostało przedstawione leczenie</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
			<p>objawowe (BSC) w oparciu o wyniki badania ankietowanego przeprowadzonego wśród ekspertów, które nie jest spójne z komparatorem uwzględnionym w badaniach klinicznych i uwzględniało bardzo szerokie spektrum technologii. W założeniach przeprowadzonego modelu uznano także, że stosowanie BSC nie daje poprawy stanu zdrowia, co nie jest zgodne z badaniem Dougados 2014 zawartym w analizie klinicznej.</p>



### **1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK**

Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF- $\alpha$  nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.

Wnioskowane jest finansowanie certolizumabu pegol w ramach nowego Programu Lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK certolizumabem pegol (ICD-10: M 45, M46.8).”

Do programu kwalifikuje się:

- pacjentów z ustalonym rozpoznaniem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich lub rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowobiodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) i obecnym antygenem HLA B27;
- pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni:
  - przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce;
  - przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna w dawce 2-3 g na dobę lub maksymalnie tolerowanej, lub metotreksat 25 mg/tydzień) – przez okres minimum 4 miesięcy oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu;
  - przy zapaleniu ścięgien mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metyloprednizolonu w postaci o przedłużonym działaniu;
- pacjentów wcześniej leczonych w ramach programów lekowych, u których wystąpił brak skuteczności leczenia lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorem TNF alfa.

Certolizumab pegol (Cimzia) należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych równocześnie z certolizumabem podaje się sulfasalazynę w dawce 3 g na dobę lub metotreksat w dawce 25 mg/tydzień. Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania certolizumabu łącznie z lekiem modyfikującym przebieg choroby to certolizumab może być zastosowany w monoterapii.

## 1.2 Interwencja

### 1.2.1 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	certolizumab pegol
Opatentowane nazwy handlowe	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB05)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	UCB Pharma SA Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	01.10.2009

### Mechanizm działania<sup>1</sup>

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$ , ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże

<sup>1</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

## **Wskazania rejestracyjne leku**

### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt Cimzia podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

#### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

#### Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

## Dawkowanie i sposób podawania

### Osiowa spondyloartropatia

#### *Dawka nasycająca*

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.

#### *Dawka podtrzymująca*

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

### 1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na:

- rekomendacje AOTMiT;
- rekomendacje innych agencji.

#### 1.2.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odszukano Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2013 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) 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)”. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych 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)”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.

Opinia negatywna wynika przede wszystkim z zastrzeżeń dotyczących zakresu i warunków realizacji programu oraz braku efektywności kosztowej. Jedno badanie randomizowane dobrej jakości potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianych wskazaniach w populacji zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest jednak badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we wskazaniu ZZSK w ramach odrębnego programu lekowego. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru preparatu TNF-alfa dla chorych z ZZSK, dlatego powinien być on stosowany w ramach aktualnie obowiązującego programu, przy założeniu, że koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS byłby niższy w stosunku do innych inhibitorów TNF-alfa. Należy również zauważyć, że w proponowanym programie zasady stosowania leku odbiegałyby od przyjętych w Polsce wytycznych klinicznych i od warunków obowiązujących w ramach aktualnego programu lekowego dla chorych z ZZSK, a takie zróżnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF-alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia. Lek nie jest efektywny kosztowo i jest refundowany dotychczas w nielicznych krajach, w większości o wyższym PKB w porównaniu z Polską. Wartościową propozycją we wnioskowanym programie jest objęcie leczeniem grupy chorych na spondyloartropatię osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ponieważ w tym wskazaniu nie jest dotychczas refundowany żaden TNF-alfa. Zdaniem Rady należałoby jednak rozszerzyć obecnie obowiązujący program „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, albo utworzyć odrębny program obejmujący to wskazanie, przy jednoczesnym obniżeniu ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.

Tabela 4. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
W sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.  Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.	<u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian	<u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. <u>Uzasadnienie</u>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”		radiograficznych 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”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.	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 certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla certolizumabu pegol w populacji chorych z nr-axSpA (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis), dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo, lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia wyłącznie w populacji chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, wskazując na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa

### 1.2.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania certolizumabu pegol u pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian w RTG:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;

- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dla preparatu Cimzia na stronach internetowych innych agencji oceny technologii medycznych. Rekomendacje dotyczą stosowania certolizumabu pegol jako opcji terapeutycznej w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną spondyloartropatią osiową. Agencje brytyjska, szkocka, walijska i francuska zalecają stosowanie certolizumabu pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną spondyloartropatią osiową, w tym: dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.

Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
			Certolizumab pegol		
Europa	Wielka Brytania	NICE	poz.	luty 2016	<p>Certolizumab pegol jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz u dorosłych pacjentów z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.</p>
Europa	Walia	AWMSG	poz.	październik 2014	<p>Certolizumab pegol jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną spondyloartropatią osiową, w tym: dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.</p>
Europa	Szkocja	SMC	poz.	maj 2014	<p>Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);</li> <li>• dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.</li> </ul>



Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
			Certolizumab pegol		
Europa	Francja	HAS	poz.	lipiec 2014	Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK lub nr-axSpA i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ. W leczeniu ZZSK, przy braku bezpośredniego porównania, nie jest możliwe precyzyjne określenie jego miejsce w leczeniu w porównaniu do innych przeciwciał anty-TNF (adalimumab, etanercept, infliksimab i golimumab). W leczeniu nr-axSpA, przy braku bezpośredniego porównania, nie jest możliwe precyzyjne określenie jego miejsce w terapii w odniesieniu do adalimumabu.

## 1.3 Komparatory

### 1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z rekomendacją NICE dotyczącą stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  (adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu, golimumabu i certolizumabu pegol) w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa oraz w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, adalimumab, certolizumab i etanercept są rekomendowane, w zakresie wskazań rejestracyjnych, jako opcje terapeutyczne leczenia ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych.<sup>24</sup>

Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF- $\alpha$  nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Z tego względu na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, jako komparator wykorzystano placebo. Dodatkowo jako komparatory przyjęto pozostałe inhibitory TNF- $\alpha$  dostępne w Polsce w analizowanym wskazaniu: **adalimumab, etanercept i golimumab**. W aneksie 13 przedstawiono opis inhibitorów TNF-alfa mających rejestrację we wnioskowanym wskazaniu. Zastosowany wybór komparatorów jest spójny z prezentowanym w analizie dla adalimumabu (Humira).<sup>31</sup> W analizie klinicznej dla adalimumabu nie uwzględniono jednak golimumabu jako komparatora, co zostało zauważone przez Analityków Agencji.<sup>32</sup>

## 1.4 Oceniane punkty końcowe

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

Tabela 6. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.

Domena	Narzędzie
Sprawność fizyczna	BASFI
Ból	NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa w nocy, odnosząca się do ostatniego tygodnia.
	NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
Ruchomość kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruchomość klatki piersiowej.</li> <li>• Zmodyfikowany test Schobera.</li> <li>• Test „odległość potylicy i ściana”.</li> </ul>

Pacjent ogólnie		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotacja szyi na lewo i prawo.</li> <li>• Zgięcie boczne kręgosłupa/BASMI.</li> </ul>
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgna		NRS/VAS - ocena odnosi się do ostatniego tygodnia.
Rentgen kręgosłupa		Sztywność stawów (liczba stawów: 0-44). Poddane walidacji skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgniastych, np. MASES, San Francisco, Berlin
Sztywność		Odcinek lędźwiowy z prawej i lewej strony. Odcinek szyjny z prawej i lewej strony.
Wskaźniki zapalnego	stanu	NRS/VAS – trwanie porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu.
Zmęczenie		Białko C-reaktywne (CRP) albo OB (ESR). Pytanie wskaźnika BASDAI, odnoszące się do oceny zmęczenia i męczliwości.

W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są takie same narzędzia oceny klinicznej jak w ZZSK. Zestaw narzędzi do oceny klinicznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa pokrywa się z narzędziami oceny skuteczności leczenia przedstawionymi w powyższej tabeli.

W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są te same skale oceny odpowiedzi na leczenie, co w badaniach dla ZZSK. Poniżej opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS.

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

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

**BASDAI 50** oznacza odsetek chorych, którzy osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI.

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań

ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):

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

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu indeksu **BASMI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*). Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.

Kryteria odpowiedzi **ASAS** obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

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

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen. Kryteria **ASAS40** obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.

Kryteria odpowiedzi **ASAS 5/6** obejmują co najmniej 20-procentową poprawę w 5 z 6 domen ASAS, w tym dotyczących ruchomości kręgosłupa i CRP.

Częściowa remisja ASAS (ang. *ASAS partial remission*, **ASAS PR**) obejmuje ocenę  $\leq 2$  j. w skali NRS we wszystkich 4 domenach.

**Wskaźnik ASDAS** (*Ankylosing Spondilitis Disease Activity Score*) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA).

Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka CRP we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca OB - ASDAS-OB):<sup>33</sup>

$$\text{ASDAS} = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1).^{33}$$

Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej.<sup>33</sup>

Kryteria oceny wg skali ASDAS:<sup>34</sup>

- **ASDAS MI** oznaczające znaczną poprawę w ocenie w skali ASDAS (ang. *ASDAS major improvement*) - redukcja ASDAS o  $\geq 2,0$ ,
- **ASDAS ID** oznaczające nieaktywną postać choroby wg skali ASDAS (ang. *ASDAS inactive disease*) - ASDAS  $<1,3$ .

## 2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF- $\alpha$  dostępnymi w Polsce w analizowanym wskazaniu: adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli z rozpoznaniem ciężkiej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>certolizumab pegol</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab</li> <li>etanercept</li> <li>golimumab</li> <li>skuteczność oceniana jako wpływ na:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i inne objawy choroby,</li> <li>aktywność choroby,</li> <li>progresję choroby,</li> <li>funkcjonowanie pacjentów;</li> </ul> </li> <li>jakość życia;</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na:               <ul style="list-style-type: none"> <li>częstość zdarzeń niepożądanych,</li> <li>częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul> </li> </ul> <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS,</li> <li>uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS,</li> <li>następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.</li> </ul>

## 3 Metodyka

### 3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

#### 3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

- W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, bazy bibliograficzne i rejestry badań:
  - Medline,
  - EMBASE,
  - The Cochrane Library.
- Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
  - Center for Reviews and Dissemination,
  - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

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

Strategię poszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1. Strategia została zaprojektowana z uwzględnieniem dwóch wskazań (ZZSK i nr-axSpA). W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

W trakcie poszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji poszukiwania baz danych: 25.05.2016 dla badań bezpośrednio porównujących certolizumab z komparatorem oraz 31.05.2016 dla badań włączonych do porównania pośredniego.

### 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych.

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

- Badana populacja:
  - dorośli pacjenci (wiek  $\geq$  18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS.
- Badana interwencja:
  - certolizumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
- Komparatory:<sup>2</sup>
  - adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie,
  - etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu,
  - golimumab w dawce 50 mg raz w miesiącu.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów,
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
  - jakość życia.
- Metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
  - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania certolizumabu w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, w których:

---

<sup>2</sup> W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.



- dane były analizowane przez co najmniej 2 autorów;
- dane uzyskano w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych (Medline, EMBASE).

### 3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów ASAS dla spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych;
- pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniastych jako jedynym objawem spondyloartropatii;
- pacjenci poniżej 18 roku życia.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;
- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni;
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.

Badana interwencja:

- certolizumab w dawce innej niż wnioskowana (200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie).

Komparator:

- adalimumab, etanercept, golimumab w dawce niezgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

### 3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.M.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2013), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (W.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,

- zdarzenia niepożądane.

### 3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

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

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (M.F. i D.Ch. dla badań bezpośrednich, D.M i W.W. dla badań włączonych do porównania pośredniego). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

## 3.2 Strategia analizy badań

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD).

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką ( $I^2$  powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5.<sup>35</sup>

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem, w celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera<sup>36</sup> (patrz aneks 11).

Porównanie pośrednie metodą Buchera jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań *head-to-head* oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem certolizumabu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3. Poszukiwano badań stanowiących porównanie certolizumabu a adalimumabem, etanerceptem i golimumabem. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w aneksie 2, natomiast przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

W toku przeszukiwań baz danych 586 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 4 opracowania pierwotne, które dotyczyły 1 kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją.

Odnaleziono 1 badanie (5 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w porównaniu z placebo (RAPID-axSpA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab z adalimumabem, etanerceptem ani golimumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

W toku przeszukiwań baz danych dotyczącego porównania pośredniego 1356 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 42 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 8 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 1).

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 5 badań (13 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA);
- 2 badania porównujące stosowanie adalimumabu z placebo (ABILITY-1 i Haibel 2008);

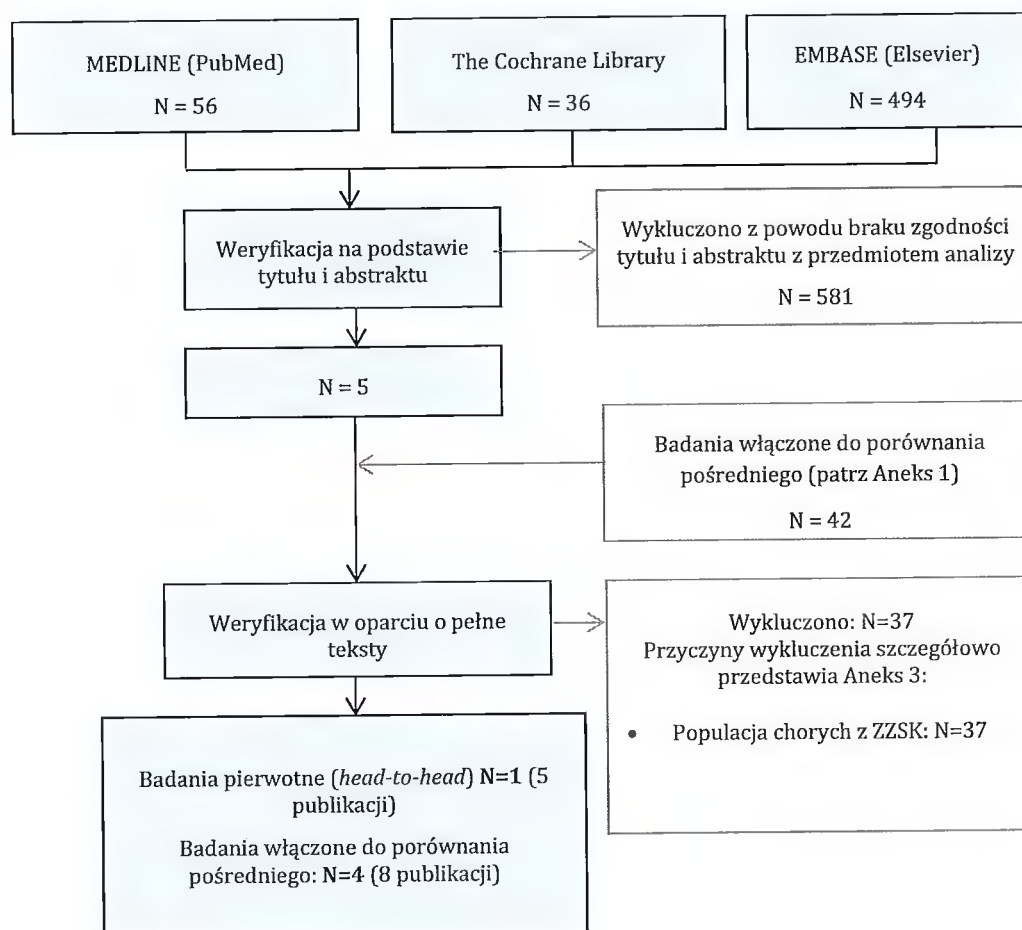
- 1 badanie porównujące stosowanie etanerceptu z placebo (EMBARK);
- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD).

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami (D.M., W.W.) w zakresie selekcji prac.

Charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono w aneksach 4-8.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania – diagram QUOROM.

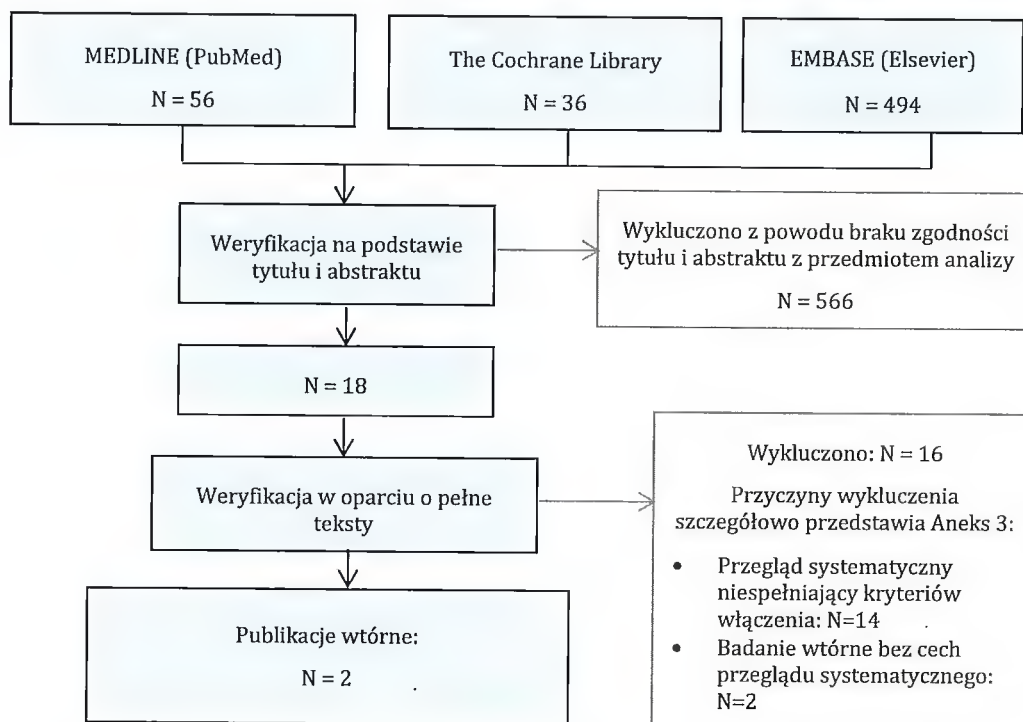


W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 586 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem

opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 18 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do ostatecznej analizy włączono 2 opracowania wtórne. Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami ██████████ w zakresie selekcji prac.

Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUOROM.



## 4.2 Badania wtórne

Zaplanowano włączenie do analizy opracowań wtórnych oceniających zastosowanie certolizumabu w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego,
- oceniały skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w wyżej wymienionych wskazaniach,

- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu),
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch istotnych baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień).

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne spełniające powyższe kryteria: Callhoff 2014 i Corbett 2016.

#### 4.2.1 Callhoff 2015

Celem badania Callhoff 2015 była ocena skuteczności inhibitorów TNF- $\alpha$  w porównaniu z placebo w leczeniu ZZSK i nr-axSpA (wyniki dla obu typów spondyloartropatii osiowej analizowano niezależnie). Przegląd systematyczny badań przeprowadzono 20 czerwca 2013 r. w bazach *Pubmed* oraz *Web of Knowledge*, a następnie zaktualizowano 10 grudnia 2013 r. Przeszukano również referencje odnalezionych doniesień i abstrakty konferencyjne z konferencji EULAR 2013. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy.

Szukano badań publikacji dotyczących randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (RCT) porównujących stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu lub infliksymabu w ZZSK lub nr-axSpA w porównaniu z placebo, w których faza zaślepienia trwała co najmniej 12 tygodni. Włączono tylko publikacje w języku angielskim. Do przeglądu zakwalifikowano 20 badań pierwotnych, w tym 1 badanie oceniające stosowanie certolizumabu pegol (Landewé 2014) w leczeniu ZZSK i nr-axSpA. W 15 badaniach analizowano populację z ZZSK, w 4 badaniach populację z nr-axSpA, a w 1 badaniu łącznie pacjentów z oboma typami spondyloartropatii. Pierwszorzędowym punktem końcowym była standaryzowana różnica średnich zmian oceny aktywności choroby w skali BASDAI i zmian oceny funkcjonowania w skali BASFI. Drugorzędowy punkt końcowy stanowił iloraz szans odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40.

Wyniki metaanalizy potwierdziły skuteczność inhibitorów TNF- $\alpha$  w zakresie poprawy oceny aktywności choroby i funkcjonowania pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych. W przypadku ZZSK inhibitory TNF- $\alpha$  wykazywały lepszą skuteczność niż placebo w odniesieniu do BASDAI (wielkość efektu: 1,00), BASFI (wielkość efektu: 0,67) i odpowiedzi ASAS40 (OR=4,7). Dla populacji z nr-axSpA różnice były nieco mniejsze: BASDAI (wielkość efektu: 0,73), BASFI (wielkość efektu: 0,57) i odpowiedzi ASAS40 (OR=3,6). Nie przeprowadzono analizy porównawczej między poszczególnymi inhibitorami TNF- $\alpha$ . Nie odnotowano ponadto żadnej istotnej różnicy między efektywnością leczenia tą grupą leków pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.

#### 4.2.2 Corbett 2016

Celem badania Corbett 2016 była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu ZZSK i nr-axSpA (wyniki dla obu typów spondyloartropatii osiowej analizowano niezależnie). Przegląd systematyczny badań przeprowadzono dnia 5 czerwca 2014 r. w bazach MEDLINE, EMBASE, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature Plus* i *Cochrane Library* oraz dnia 16 czerwca 2014 r. w *Science Citation Index*, dnia 23 lipca 2014 r. w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov*, dnia 2 września 2014 r. w *Conference Proceedings Citation Index – Science*, dnia 7 października 2014 r. w *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) i *National Guideline Clearinghouse* oraz dnia 27 października 2014 r. w *NHS Evidence* i *NHS Clinical Knowledge Summaries*. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych badaczy. Szukano badań publikacji RCT oraz przedłużonych obserwacji badań RCT dotyczących adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu lub produktów biopodobnych. Jako komparator przyjęto stosowanie terapii konwencjonalnej (z lub bez placebo) lub inny z wymienionych powyżej inhibitor TNF- $\alpha$  (badania *head-to-head*). Uwzględniono dawkowanie zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych. W przypadku dostępnych danych dla kilku dawek danego leku w analizie przedstawiono wyniki łączne. W analizie podstawowej uwzględniono okres obserwacji 10-16 tygodni.

Do przeglądu zakwalifikowano 28 badań pierwotnych, w tym 24 odpowiednie do przeprowadzenia syntezy danych. Do analizy w populacji chorych z nr-axSpA włączono 5 badań, w tym 2 dla adalimumabu (Haibel 2008 i ABILITY-1), 1 dla certolizumabu (RAPID-axSpA), 1 dla etanerceptu (EMBARK) i 1 dla infliksymabu (Barkham 2009). Do analizy nie włączono badania GO-AHEAD dla golimumabu, ponieważ w dniu wyszukiwania publikacji badanie to nie było jeszcze ukończone.

Metaanaliza sieciowa wyników uzyskanych w populacji chorych z nr-axSpA wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem oraz certolizumabem i etanerceptem w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią BASDAI50 (CER vs ADA: RR=1,11 [95%CI: 0,62; 1,96], OR=1,24 [95%CI: 0,42; 3,75]; CER vs ETA: RR=1,46 [95%CI: 0,82; 2,62], OR=2,01 [95%CI: 0,72; 5,68]), odsetka chorych z odpowiedzią ASAS 20 (CER vs ADA: RR=0,83 [95%CI: 0,54; 1,20], OR=0,62 [95%CI: 0,25; 1,59]; CER vs ETA: RR=1,09 [95%CI: 0,70; 1,67], OR=1,20 [95%CI: 0,50; 2,92]), odsetka chorych z odpowiedzią ASAS 40 (CER vs ADA: RR=0,97 [95%CI: 0,51; 1,78], OR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,90]; CER vs ETA: RR=1,46 [95%CI: 0,74; 2,85], OR=1,86 [95%CI: 0,63; 5,51]). Wykazano także porównywalne zmiany od wartości początkowych oceny aktywności choroby BASDAI dla porównania z adalimumabem i etanerceptem (CER vs ADA: MD=-0,63 pkt [95%CI: -1,77; 0,52]; CER vs ETA: MD=-1,15 pkt [95%CI: -2,42; 0,12]) oraz porównywalne zmiany od wartości początkowych oceny sprawności



fizycznej BASFI dla porównania z adalimumabem (CER vs ADA: MD=-1,00 pkt [95%CI: -2,10; 0,10]). Istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu wykazano dla zmiany od wartości początkowych oceny sprawności fizycznej BASFI dla porównania z etanerceptem (CER vs ETA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,41; -0,19]) oraz dla zmiany od wartości początkowych oceny ruchomości BASMI dla porównania z adalimumabem (CER vs ADA: MD=-0,53 pkt [95%CI: -0,93; -0,12]). Autorzy analizy nie przedstawili wniosków z porównania certolizumabu z poszczególnymi inhibitorami TNF- $\alpha$  w populacji chorych z nr-axSpA.

### 4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale opisano ocenę metodyki badań pierwotnych włączonych do analizy w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

#### 4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do opracowania przeprowadzono na podstawie kryteriów opisanych w pracy: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania<sup>3</sup>:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

---

<sup>3</sup> Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17 (1):1-12.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

### **Certolizumab pegol**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

### **Adalimumab**

Oba zidentyfikowane badania cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

### **Etanercept**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

### **Golimumab**

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
Certolizumab pegol						
RAPID-axSpA	1	0	1	0	1	3
Adalimumab						
ABILITY-1	1	0	1	0	1	3
Haibel 2008	1	0	1	0	1	3
Etanercept						
EMBARK	1	0	1	0	1	3
Golimumab						
GO-AHEAD	1	0	1	0	1	3

## 5 Analiza wyników badań pierwotnych

### 5.1 Skuteczność leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

Z uwagi na brak odnalezionych badań porównujących bezpośrednio analizowane terapie, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodę Buchera poprzez wspólną referencję (placebo).

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 5 badań (13 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA);
- 2 badania porównujące stosowanie adalimumabu z placebo (ABILITY-1 i Haibel 2008);
- 1 badanie porównujące stosowanie etanerceptu z placebo (EMBARC);
- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD).

Analiza wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol objęła dawkę 200 mg co 2 tygodnie, 400 mg podawane raz na 4 tygodnie oraz grupę łączoną, w której analizowano połączone wyniki z obu wcześniej wymienionych grup.

Wyniki analizy skuteczności bezpośredniego porównania certolizumabu z placebo przedstawiono szczegółowo w dokumencie [REDACTED]

[REDACTED]

#### 5.1.1 Certolizumab vs adalimumab

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z adalimumabem, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Rysunek 3. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z adalimumabem poprzez wspólną referencję – placebo.



W celu porównania pośredniego certolizumabu z adalimumabem poprzez wspólną referencję (placebo) wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 11).

#### **5.1.1.1 ASAS20**

Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=0,74 [95%CI: 0,28; 1,98], p=ns; RD=-0,10 [95%CI: -0,39; 0,19], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=0,88 [95%CI: 0,33; 2,32], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,34; 0,22], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=0,81 [95%CI: 0,34; 1,96], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,35; 0,19], p=ns).

Tabela 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 [0,94; 4,82], 0,0688 0,19 [-0,01; 0,38], 0,0625	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	62 (54,9)	118	35 (29,7)	2,87 [1,67; 4,92], 0,0001 0,29 [0,08; 0,50], 0,007*	0,74 [0,28; 1,98], p=ns -0,10 [-0,39; 0,19], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 [1,13; 5,63], 0,0234 0,23 [0,04; 0,42], 0,0189	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	62 (54,9)	118	35 (29,7)	2,87 [1,67; 4,92], 0,0001 0,29 [0,08; 0,50], 0,007*	0,88 [0,33; 2,32], p=ns -0,06 [-0,34; 0,22], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 [1,16; 4,68], 0,0175 0,21 [0,04; 0,38], 0,0145	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	62 (54,9)	118	35 (29,7)	2,87 [1,67; 4,92], 0,0001 0,29 [0,08; 0,50], 0,007*	0,81 [0,34; 1,96], p=ns -0,08 [-0,35; 0,19], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

#### 5.1.1.2 ASAS40

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i adalimumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=1,23 [95%CI: 0,39; 3,85], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,23; 0,29], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=1,19 [95%CI: 0,38; 3,69], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,24; 0,28], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=1,21 [95%CI: 0,42; 3,51], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,22; 0,26], p=ns).

Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 [1,86; 12,47], 0,0012 0,32 [0,14; 0,49], 0,0004	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	45 (39,8)	118	17 (14,4)	3,92 [2,08; 7,39], <0,0001 0,29 [0,09; 0,48], 0,004*	1,23 [0,39; 3,85], p=ns 0,03 [-0,23; 0,29], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	45 (39,8)	118	17 (14,4)	3,92 [2,08; 7,39], <0,0001 0,29 [0,09; 0,48], 0,004*	1,19 [0,38; 3,69], p=ns 0,02 [-0,24; 0,28], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 [2,01; 11,13], 0,0004 0,31 [0,17; 0,46], 0,00001	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	45 (39,8)	118	17 (14,4)	3,92 [2,08; 7,39], <0,0001 0,29 [0,09; 0,48], 0,004*	1,21 [0,42; 3,51], p=ns 0,02 [-0,22; 0,26], p=ns

\* wyniki w modelu efektów losowych (ang. *random effect model*).

### 5.1.1.3 ASAS PR

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie odsetka pacjentów z remisją częściową według kryteriów ASAS w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=1,38 [95%CI: 0,26; 7,18], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,08; 0,26], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=1,46 [95%CI: 0,28; 7,48], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,07; 0,27], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=1,42 [95%CI: 0,29; 6,91], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,04; 0,24], p=ns).



Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	13 (28,3)	50	3 (6,0)	6,17 [1,63; 23,38], 0,0074 0,22 [0,08; 0,37], 0,0028	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	20 (17,7)	118	5 (4,4)	4,48 [1,69; 11,89], 0,003 0,13 [0,05; 0,22], 0,001	1,38 [0,26; 7,18], p=ns 0,09 [-0,08; 0,26], p=ns

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	15 (29,4)	50	3 (6,0)	6,53 [1,76; 24,28], 0,0051 0,23 [0,09; 0,38], 0,0012	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	20 (17,7)	118	5 (4,4)	4,48 [1,69; 11,89], 0,003 0,13 [0,05; 0,22], 0,001	1,46 [0,28; 7,48], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns

Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	28 (28,9)	50	3 (6,0)	6,36 [1,83; 22,12], 0,0036 0,23 [0,12; 0,34], 0,0001	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	20 (17,7)	118	5 (4,4)	4,48 [1,69; 11,89], 0,003 0,13 [0,05; 0,22], 0,001	1,42 [0,29; 6,91], p=ns 0,10 [-0,04; 0,24], p=ns

#### 5.1.1.4 ASAS 5/6

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS5/6 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=1,24 [95%CI: 0,28; 5,60], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,10; 0,28], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=1,57 [95%CI: 0,35; 6,97], p=ns, RD=0,15 [95%CI: -0,04; 0,34], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=1,40 [95%CI: 0,33; 5,95], p=ns, RD=0,12 [95%CI: -0,04; 0,28], p=ns).

Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	19 (41,3)	50	4 (8,0)	8,09 [2,49; 26,29], 0,0005 0,33 [0,17; 0,49], 0,00005	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	28 (30,8)	94	6 (6,4)	6,52 [2,55; 16,67], 0,0001 0,24 [0,14; 0,35], 0,00001	1,24 [0,28; 5,60], p=ns 0,09 [-0,10; 0,28], p=ns

Tabela 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	4 (8,0)	10,22 [3,20; 32,62], 0,0001 0,39 [0,23; 0,55], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	28 (30,8)	94	6 (6,4)	6,52 [2,55; 16,67], 0,0001 0,24 [0,14; 0,35], 0,00001	1,57 [0,35; 6,97], p=ns 0,15 [-0,04; 0,34], p=ns

Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	43 (44,3)	50	4 (8,0)	9,16 [3,06; 27,44], 0,0001 0,36 [0,24; 0,49], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	28 (30,8)	94	6 (6,4)	6,52 [2,55; 16,67], 0,0001 0,24 [0,14; 0,35], 0,00001	1,40 [0,33; 5,95], p=ns 0,12 [-0,04; 0,28], p=ns

#### 5.1.1.5 Ocena aktywności choroby - ASDAS

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i adalimumabu w zakresie zmiany oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -0,98; 0,18], p=ns; CER 400 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -0,97; 0,17], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -0,90; 0,10], p=ns).

Tabela 20. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 [-1,51; -0,69], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,0	bd*	94	-0,3	bd*	-0,70 [-1,11; -0,29], 0,0010	-0,40 [-0,98; 0,18], p=ns

\* na podstawie publikacji z badania  $p < 0,001$  dla porównania ADA vs PLA, w analizie przyjęto  $p = 0,001$ .

Tabela 21. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 [-1,50; -0,70], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,0	bd*	94	-0,3	bd*	-0,70 [-1,11; -0,29], 0,0010	-0,40 [-0,97; 0,17], p=ns

\* na podstawie publikacji z badania  $p < 0,001$  dla porównania ADA vs PLA, w analizie przyjęto  $p = 0,001$ .

Tabela 22. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-1,60	1,20	100	-0,50	0,80	-1,10 [-1,39; -0,81], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,0	bd*	94	-0,3	bd*	-0,70 [-1,11; -0,29], 0,0010	-0,40 [-0,90; 0,10], p=ns

\* na podstawie publikacji z badania  $p < 0,001$  dla porównania ADA vs PLA, w analizie przyjęto  $p = 0,001$ .

#### 5.1.1.6 ASDAS ID

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie odsetka pacjentów z nieaktywną postacią choroby według kryteriów ASDAS w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=6,28 [95%CI: 0,29; 134,27], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,07; 0,27], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=4,94 [95%CI: 0,23; 105,64], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,11; 0,21], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=5,50 [95%CI: 0,27; 113,82], p=ns, RD=0,08 [95%CI: -0,05; 0,21], p=ns).

Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	14 (30,4)	50	0 (0,0)	45,06 [2,60; 781,74], 0,0089 0,30 [0,17; 0,44], 0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	22 (24,2)	94	4 (4,3)	7,17 [2,36; 21,78], 0,0005 0,20 [0,10; 0,30], 0,0001	6,28 [0,29; 134,27], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	13 (25,5)	50	0 (0,0)	35,42 [2,04; 614,53], 0,0143 0,25 [0,13; 0,38], 0,00004	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	22 (24,2)	94	4 (4,3)	7,17 [2,36; 21,78], 0,0005 0,20 [0,10; 0,30], 0,0001	4,94 [0,23; 105,64], p=ns 0,05 [-0,11; 0,21], p=ns

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	27 (27,8)	50	0 (0,0)	39,40 [2,35; 661,08], 0,0107 0,28 [0,19; 0,37], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	22 (24,2)	94	4 (4,3)	7,17 [2,36; 21,78], 0,0005 0,20 [0,10; 0,30], 0,0001	5,50 [0,27; 113,82], p=ns 0,08 [-0,05; 0,21], p=ns

#### 5.1.1.7 ASDAS MI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie odsetka pacjentów ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS w 12. tygodniu dla miary względnej (OR; CER 200 mg vs ADA: OR=8,60 [95%CI: 0,38; 193,94], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=8,69 [95%CI: 0,39; 194,83], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=8,60 [95%CI: 0,39; 188,27], p=ns) oraz na istotnie statystycznie **większy odsetek pacjentów ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS** w 12. tygodniu w grupie certolizumabu dla miary bezwzględnej (RD; CER 200 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,06; 0,38], p<0,05; CER 400 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,06; 0,38], p<0,05; CER 200 + 400 mg vs ADA: RD=0,22 [95%CI: 0,09; 0,35], p<0,05).



Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	17 (37,0)	50	0 (0,0)	59,92 [3,47; 1033,35], 0,0048 0,37 [0,23; 0,51], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	17 (18,7)	94	3 (3,2)	6,97 [1,97; 24,69], 0,0026 0,15 [0,07; 0,24], 0,0005	8,60 [0,38; 193,94], p=ns 0,22 [0,06; 0,38], p<0,05

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	19 (37,3)	50	0 (0,0)	60,60 [3,54; 1038,84], 0,0046 0,37 [0,24; 0,51], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	17 (18,7)	94	3 (3,2)	6,97 [1,97; 24,69], 0,0026 0,15 [0,07; 0,24], 0,0005	8,69 [0,39; 194,83], p=ns 0,22 [0,06; 0,38], p<0,05

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	36 (37,1)	50	0 (0,0)	59,94 [3,59; 1001,13], 0,0044 0,37 [0,27; 0,47], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	17 (18,7)	94	3 (3,2)	6,97 [1,97; 24,69], 0,0026 0,15 [0,07; 0,24], 0,0005	8,60 [0,39; 188,27], p=ns 0,22 [0,09; 0,35], p<0,05

#### 5.1.1.8 BASDAI 50

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i adalimumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: OR=1,62 [95%CI: 0,52; 5,04], p=ns, RD=0,12 [95%CI: -0,09; 0,33], p=ns; CER 400 mg vs ADA: OR=1,44 [95%CI: 0,47; 4,42], p=ns, RD=0,09 [95%CI: -0,11; 0,29], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: OR=1,52 [95%CI: 0,53; 4,38], p=ns, RD=0,10 [95%CI: -0,08; 0,28], p=ns).

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 [2,03; 13,60], 0,0006 0,34 [0,16; 0,52], 0,0002	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	43 (38,1)	118	19 (16,1)	3,25 [1,74; 6,06], 0,0002 0,22 [0,11; 0,33], 0,0001	1,62 [0,52; 5,04], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	43 (38,1)	118	19 (16,1)	3,25 [1,74; 6,06], 0,0002 0,22 [0,11; 0,33], 0,0001	1,44 [0,47; 4,42], p=ns 0,09 [-0,11; 0,29], p=ns

Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA		PLA		CER/ADA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ADA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 [2,10; 11,60], 0,0003 0,32 [0,18; 0,47], 0,00001	-
ABILITY-1 i Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	113	43 (38,1)	118	19 (16,1)	3,25 [1,74; 6,06], 0,0002 0,22 [0,11; 0,33], 0,0001	1,52 [0,53; 4,38], p=ns 0,10 [-0,08; 0,28], p=ns

#### 5.1.1.9 Ocena aktywności choroby – BASDAI

W przypadku porównania obu dawek certolizumabu osobno na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,83; 0,23], p=ns; CER 400 mg vs ADA: MD=-0,90 pkt [95%CI: -1,91; 0,11], p=ns) oraz w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -2,09; 1,29], p=ns; CER 400 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -2,10; 1,30], p=ns).

W przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie **zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu (CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,90 pkt [95%CI: -1,71; -0,09], p<0,05). Wynik dla wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI w 12. tygodniu nie osiągnął istotności statystycznej (CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,40 pkt [95%CI: -1,97; 1,17], p=ns).

Tabela 32. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-2,8	2,3	50	-1,1	1,8	-1,70 [-2,53; -0,87], 0,0001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,9	bd*	94	-1,0	bd*	-0,90 [-1,51; -0,29], 0,0040	-0,80 [-1,83; 0,23], p=ns

\* na podstawie publikacji z badania p=0,004.

Tabela 33. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-2,9	2,3	50	-1,1	1,8	-1,80 [-2,60; -1,00], 0,00003	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,9	bd*	94	-1,0	bd*	-0,90 [-1,51; -0,29], 0,0040	-0,90 [-1,91; 0,11], p=ns

\* na podstawie publikacji z badania p=0,004.

Tabela 34. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-2,90	2,30	100	-1,10	1,80	-1,80 [-2,30; -1,22], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,9	bd*	94	-1,0	bd*	-0,90 [-1,51; -0,29], 0,0040	<u>-0,90 [-1,71; -0,09], p&lt;0,05</u>

\* na podstawie publikacji z badania p=0,004.

Tabela 35. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,52; -0,68], 0,0010	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,8	2,5	24	5,0	2,4	-1,20 [-2,62; 0,22], 0,1045	-0,40 [-2,09; 1,29], p=ns

Tabela 36. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,54; -0,66], 0,0012	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,8	2,5	24	5,0	2,4	-1,20 [-2,62; 0,22], 0,1045	-0,40 [-2,10; 1,30], p=ns

Tabela 37. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	3,70	2,40	100	5,30	2,30	-1,60 [-2,26; -0,94], <0,00001	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,8	2,5	24	5,0	2,4	-1,20 [-2,62; 0,22], 0,1045	-0,40 [-1,97; 1,17], p=ns

#### **5.1.1.10 Ocena ruchomości – BASMI**

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,30 pkt [95%CI: -1,31; 0,71], p=ns; CER 400 mg vs ADA: MD=0,00 pkt [95%CI: -1,03; 1,03], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,10 pkt [95%CI: -1,04; 0,84], p=ns).

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego w badaniu ABILITY-1, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu z adalimumabem w zakresie zmiany oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12. tygodniu.

Tabela 38. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-0,5	0,9	50	0,1	0,7	-0,60 [-0,92; -0,28], 0,0005	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-0,1	bd*	94	-0,1	bd*	-	-

\* na podstawie publikacji z badania p=0,828.

Tabela 39. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-0,5	0,8	50	0,1	0,7	-0,60 [-0,89; -0,31], 0,0001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-0,1	bd*	94	-0,1	bd*	-	-

\* na podstawie publikacji z badania p=0,828.

Tabela 40. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-0,50	0,80	100	0,10	0,70	-0,60 [-0,81; -0,39], < 0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-0,1	bd*	94	-0,1	bd*	-	-

\* na podstawie publikacji z badania p=0,828.



Tabela 41. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	2,5	1,3	50	3,2	1,5	-0,70 [-1,26; -0,14], 0,0162	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	1,3	1,4	24	1,7	1,5	-0,40 [-1,24; 0,44], 0,3547	-0,30 [-1,31; 0,71], p=ns

Tabela 42. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	2,8	1,6	50	3,2	1,5	-0,40 [-1,00; 0,20], 0,1978	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	1,3	1,4	24	1,7	1,5	-0,40 [-1,24; 0,44], 0,3547	0,00 [-1,03; 1,03], p=ns

Tabela 43. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	2,70	1,50	100	3,20	1,50	-0,50 [-0,92; -0,08], 0,0203	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	1,3	1,4	24	1,7	1,5	-0,40 [-1,24; 0,44], 0,3547	-0,10 [-1,04; 0,84], p=ns

#### 5.1.1.11 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ADA: MD=-0,90 pkt [95%CI: -2,66; 0,86], p=ns; CER 400 mg vs ADA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -2,35; 1,15], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-0,70 pkt [95%CI: -2,31; 0,91], p=ns) oraz na **istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu u chorych leczonych certolizumabem (CER 200 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,30; -0,30], p<0,05; CER 400 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,23; -0,37], p<0,05; CER 200 + 400 mg vs ADA: MD=-1,30 pkt [95%CI: -2,06; -0,54], p<0,05).

Tabela 44. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-2,1	2,4	50	-0,3	1,9	-1,80 [-2,67; -0,93], 0,0001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,1	bd*	94	-0,6	bd*	-0,50 [-1,00; 0,00], 0,0530	<u>-1,30 [-2,30; -0,30], p&lt;0,05</u>

\* na podstawie publikacji z badania p=0,053.

Tabela 45. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-2,1	2,1	50	-0,3	1,9	-1,80 [-2,58; -1,02], 0,00002	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,1	bd*	94	-0,6	bd*	-0,50 [-1,00; 0,00], 0,0530	<u>-1,30 [-2,23; -0,37], p&lt;0,05</u>

\* na podstawie publikacji z badania p=0,053.

Tabela 46. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-2,10	2,20	100	-0,30	1,90	-1,80 [-2,37; -1,23], <0,00001	-
ABILITY-1 – 12 tyg. ADA vs PLA	91	-1,1	bd*	94	-0,6	bd*	-0,50 [-1,00; 0,00], 0,0530	<u>-1,30 [-2,06; -0,54], p&lt;0,05</u>

\* na podstawie publikacji z badania p=0,053.

Tabela 47. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	2,7	2,6	50	4,7	2,5	-2,00 [-3,02; -0,98], 0,0002	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,0	2,4	24	4,1	2,6	-1,10 [-2,54; 0,34], 0,1428	-0,90 [-2,66; 0,86], p=ns

Tabela 48. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	3,0	2,6	50	4,7	2,5	-1,70 [-2,69; -0,71], 0,0011	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,0	2,4	24	4,1	2,6	-1,10 [-2,54; 0,34], 0,1428	-0,60 [-2,35; 1,15], p=ns

Tabela 49. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.

Badanie	CER/ADA			PLA			CER/ADA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ADA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	2,90	2,60	100	4,70	2,50	-1,80 [-2,51; -1,09], <0,00001	-
Haibel 2008 – 12 tyg. ADA vs PLA	22	3,0	2,4	24	4,1	2,6	-1,10 [-2,54; 0,34], 0,1428	-0,70 [-2,31; 0,91], p=ns

#### 5.1.1.12 Podsumowanie wyników

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS oraz zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Różnica obserwowana dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI była istotna klinicznie (minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt;<sup>37</sup> w analizie wykazano różnicę na poziomie 1,30 pkt). Wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno oraz wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS została również wykazana w analizie dla adalimumabu.<sup>31</sup> Zgodnie z opinią autorów analizy, uzyskany wynik nie wpływa na ogólne wnioski analizy. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii, co zostało pozytywnie zopiniowane przez AOTMiT.<sup>32</sup>

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odsetków chorych z odpowiedzią na leczenie, remisją częściową i nieaktywną postacią choroby, a także porównywalne wyniki dotyczące oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS i oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI u chorych stosujących certolizumab i adalimumab uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności adalimumabu.**

#### 5.1.2 Certolizumab vs etanercept

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z etanerceptem, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Rysunek 4. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z etanerceptem poprzez wspólną referencję – placebo.



W celu porównania pośredniego certolizumabu z etanerceptem poprzez wspólną referencję (placebo) wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 11).

#### 5.1.2.1 ASAS20

Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: OR=1,09 [95%CI: 0,41; 2,93], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,20; 0,26], p=ns; CER 400 mg vs ETA: OR=1,30 [95%CI: 0,49; 3,44], p=ns, RD=0,07 [95%CI: -0,16; 0,30], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ETA: OR=1,19 [95%CI: 0,49; 2,91], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,16; 0,26], p=ns).

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 [0,94; 4,82], 0,0688 0,19 [-0,01; 0,38], 0,0625	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	55 (52,4)	108	39 (36,1)	1,95 [1,12; 3,37], 0,0173 0,16 [0,03; 0,29], 0,0154	1,09 [0,41; 2,93], p=ns 0,03 [-0,20; 0,26], p=ns

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 [1,13; 5,63], 0,0234 0,23 [0,04; 0,42], 0,0189	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	55 (52,4)	108	39 (36,1)	1,95 [1,12; 3,37], 0,0173 0,16 [0,03; 0,29], 0,0154	1,30 [0,49; 3,44], p=ns 0,07 [-0,16; 0,30], p=ns

Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 [1,16; 4,68], 0,0175 0,21 [0,04; 0,38], 0,0145	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	55 (52,4)	108	39 (36,1)	1,95 [1,12; 3,37], 0,0173 0,16 [0,03; 0,29], 0,0154	1,19 [0,49; 2,91], p=ns 0,05 [-0,16; 0,26], p=ns

#### 5.1.2.2 ASAS40

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i etanerceptu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: OR=1,67 [95%CI: 0,52; 5,35], p=ns, RD=0,13 [95%CI: -0,08; 0,34], p=ns; CER 400 mg vs ETA: OR=1,62 [95%CI: 0,51; 5,12], p=ns, RD=0,12 [95%CI: -0,09; 0,33], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ETA: OR=1,65 [95%CI: 0,56; 4,88], p=ns, RD=0,12 [95%CI: -0,07; 0,31], p=ns).



Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 [1,86; 12,47], 0,0012 0,32 [0,14; 0,49], 0,0004	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	35 (33,3)	108	16 (14,8)	2,88 [1,47; 5,61], 0,0020 0,19 [0,07; 0,30], 0,0012	1,67 [0,52; 5,35], p=ns 0,13 [-0,08; 0,34], p=ns

Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	35 (33,3)	108	16 (14,8)	2,88 [1,47; 5,61], 0,0020 0,19 [0,07; 0,30], 0,0012	1,62 [0,51; 5,12], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns

Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 [2,01; 11,13], 0,0004 0,31 [0,17; 0,46], 0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	35 (33,3)	108	16 (14,8)	2,88 [1,47; 5,61], 0,0020 0,19 [0,07; 0,30], 0,0012	1,65 [0,56; 4,88], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns

### 5.1.2.3 Ocena aktywności choroby – ASDAS

Porównanie pośrednie wykazało **istotnie statystycznie większe obniżenie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu u chorych leczonych certolizumabem w porównaniu do obserwowanego dla chorych leczonych etanerceptem (CER 200 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,99; -0,01],  $p<0,05$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,98; -0,02],  $p<0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,50 pkt [95%CI: -0,90; -0,10],  $p<0,05$ ).

Tabela 56. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 [-1,51; -0,69], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,1	1,0	109	-0,5	1,0	-0,60 [-0,87; -0,33], 0,00002	<u>-0,50 [-0,99; -0,01], p&lt;0,05</u>

Tabela 57. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-1,6	1,2	50	-0,5	0,8	-1,10 [-1,50; -0,70], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,1	1,0	109	-0,5	1,0	-0,60 [-0,87; -0,33], 0,00002	<u>-0,50 [-0,98; -0,02], p&lt;0,05</u>

Tabela 58. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-1,60	1,20	100	-0,50	0,80	-1,10 [-1,39; -0,81], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,1	1,0	109	-0,5	1,0	-0,60 [-0,87; -0,33], 0,00002	<u>-0,50 [-0,90; -0,10], p&lt;0,05</u>

#### 5.1.2.4 ASDAS ID

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem w zakresie odsetka pacjentów z nieaktywną postacią choroby według kryteriów ASADS w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: OR=14,26 [95%CI: 0,77; 264,88], p=ns, RD=0,07 [95%CI: -0,11; 0,25], p=ns; CER 400 mg vs ETA: OR=11,21 [95%CI: 0,60; 208,41], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,15; 0,19], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ETA: OR=12,47 [95%CI: 0,69; 224,21], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,10; 0,20], p=ns).

Tabela 59. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	14 (30,4)	50	0 (0,0)	45,06 [2,60; 781,74], 0,0089 0,30 [0,17; 0,44], 0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	42 (40,0)	109	19 (17,4)	3,16 [1,68; 5,93], 0,0003 0,23 [0,11; 0,34], 0,0002	14,26 [0,77; 264,88], p=ns 0,07 [-0,11; 0,25], p=ns

Tabela 60. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	13 (25,5)	50	0 (0,0)	35,42 [2,04; 614,53], 0,0143 0,25 [0,13; 0,38], 0,00004	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	42 (40,0)	109	19 (17,4)	3,16 [1,68; 5,93], 0,0003 0,23 [0,11; 0,34], 0,0002	11,21 [0,60; 208,41], p=ns 0,02 [-0,15; 0,19], p=ns

Tabela 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	27 (27,8)	50	0 (0,0)	39,40 [2,35; 661,08], 0,0107 0,28 [0,19; 0,37], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	42 (40,0)	109	19 (17,4)	3,16 [1,68; 5,93], 0,0003 0,23 [0,11; 0,34], 0,0002	12,47 [0,69; 224,21], p=ns 0,05 [-0,10; 0,20], p=ns

#### 5.1.2.5 BASDAI 50

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i etanerceptu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: OR=2,11 [95%CI: 0,69; 6,44], p=ns, RD=0,14 [95%CI: -0,08; 0,36], p=ns; CER 400 mg vs ETA: OR=1,88 [95%CI: 0,62; 5,65], p=ns, RD=0,11 [95%CI: -0,10; 0,32], p=ns; CER 200 + 400 mg vs ETA: OR=1,98 [95%CI: 0,70; 5,59], p=ns, RD=0,12 [95%CI: -0,07; 0,31], p=ns).

Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 [2,03; 13,60], 0,0006 0,34 [0,16; 0,52], 0,0002	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	46 (43,8)	108	26 (23,9)	2,49 [1,39; 4,47], 0,0023 0,20 [0,08; 0,32], 0,0016	2,11 [0,69; 6,44], p=ns 0,14 [-0,08; 0,36], p=ns

Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	46 (43,8)	108	26 (23,9)	2,49 [1,39; 4,47], 0,0023 0,20 [0,08; 0,32], 0,0016	1,88 [0,62; 5,65], p=ns 0,11 [-0,10; 0,32], p=ns

Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA		PLA		CER/ETA vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs ETA OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 [2,10; 11,60], 0,0003 0,32 [0,18; 0,47], 0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	46 (43,8)	108	26 (23,9)	2,49 [1,39; 4,47], 0,0023 0,20 [0,08; 0,32], 0,0016	1,98 [0,70; 5,59], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns

#### 5.1.2.6 Ocena aktywności choroby – BASDAI

W przypadku porównania obu dawek certolizumabu osobo na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: MD=-1,00 pkt [95%CI: -2,17; 0,17], p=ns; CER 400 mg vs ETA: MD=-1,10 pkt [95%CI: -2,25; 0,05], p=ns) oraz w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI w 12. tygodniu (CER 200 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI -2,04; 0,18], p=ns; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI: -2,06; 0,20], p=ns).

W przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie **zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu (CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-1,10 pkt [95%CI: -2,09; -0,11], p<0,05) oraz w zakresie **wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI** w 12. tygodniu (CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,84; -0,02], p<0,05).



Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-2,8	2,3	50	-1,1	1,8	-1,70 [-2,53; -0,87], 0,0001	-
EMBARC – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-2,0	3,1	109	-1,3	3,1	-0,70 [-1,53; 0,13], 0,0993	-1,00 [-2,17; 0,17], p=ns

Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-2,9	2,3	50	-1,1	1,8	-1,80 [-2,60; -1,00], 0,00003	-
EMBARC – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-2,0	3,1	109	-1,3	3,1	-0,70 [-1,53; 0,13], 0,0993	-1,10 [-2,25; 0,05], p=ns

Tabela 67. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-2,90	2,30	100	-1,10	1,80	-1,80 [-2,30; -1,22], <0,00001	-
EMBARC – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-2,0	3,1	109	-1,3	3,1	-0,70 [-1,53; 0,13], 0,0993	<u>-1,10 [-2,09; -0,11], p&lt;0,05</u>

Tabela 68. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,52; -0,68], 0,0010	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	3,63	2,4	109	4,3	2,24	-0,67 [-1,29; -0,05], 0,0361	-0,93 [-2,04; 0,18], p=ns

Tabela 69. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,54; -0,66], 0,0012	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	3,63	2,4	109	4,3	2,24	-0,67 [-1,29; -0,05], 0,0361	-0,93 [-2,06; 0,20], p=ns

Tabela 70. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	3,70	2,40	100	5,30	2,30	-1,60 [-2,26; -0,94], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	105	3,63	2,4	109	4,3	2,24	-0,67 [-1,29; -0,05], 0,0361	<u>-0,93 [-1,84; -0,02], p&lt;0,05</u>

### 5.1.2.7 Ocena ruchomości – BASMI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **istotnie statystycznie większe obniżenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu u chorych leczonych certolizumabem w porównaniu do obserwowanego u chorych leczonych etanerceptem (CER 200 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -1,14; -0,06], p<0,05; CER 400 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -1,13; -0,07], p<0,05; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-0,60 pkt [95%CI: -1,09; -0,11], p<0,05).

Tabela 71. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-0,5	0,9	50	0,1	0,7	-0,60 [-0,92; -0,28], 0,0005	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-0,3	2,1	109	-0,3	1,0	0,00 [-0,44; 0,44], 1,0000	<u>-0,60 [-1,14; -0,06], p&lt;0,05</u>

Tabela 72. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-0,5	0,8	50	0,1	0,7	-0,60 [-0,89; -0,31], 0,0001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-0,3	2,1	109	-0,3	1,0	0,00 [-0,44; 0,44], 1,0000	<u>-0,60 [-1,13; -0,07], p&lt;0,05</u>

Tabela 73. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-0,50	0,80	100	0,10	0,70	-0,60 [-0,81; -0,39], < 0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-0,3	2,1	109	-0,3	1,0	0,00 [-0,44; 0,44], 1,0000	<u>-0,60 [-1,09; -0,11], p&lt;0,05</u>

#### 5.1.2.8 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

Na podstawie porównania pośredniego wykazano **istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI** od wartości początkowej do uzyskanej w 12. tygodniu u chorych leczonych certolizumabem w porównaniu do obserwowanego u chorych leczonych etanerceptem (CER 200 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,23; -0,17],  $p<0,05$ ; CER 400 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,16; -0,24],  $p<0,05$ ; CER 200 + 400 mg vs ETA: MD=-1,20 pkt [95%CI: -2,00; -0,40],  $p<0,05$ ).

Tabela 74. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	-2,1	2,4	50	-0,3	1,9	-1,80 [-2,67; -0,93], 0,0001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,4	2,1	109	-0,8	2,1	-0,60 [-1,16; -0,04], 0,0374	<u>-1,20 [-2,23; -0,17], p&lt;0,05</u>

Tabela 75. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	-2,1	2,1	50	-0,3	1,9	-1,80 [-2,58; -1,02], 0,00002	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,4	2,1	109	-0,8	2,1	-0,60 [-1,16; -0,04], 0,0374	<u>-1,20 [-2,16; -0,24], p&lt;0,05</u>

Tabela 76. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.

Badanie	CER/ETA			PLA			CER/ETA vs PLA MD [95%CI], p	CER vs ETA MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-2,10	2,20	100	-0,30	1,90	-1,80 [-2,37; -1,23], <0,00001	-
EMBARK – 12 tyg. ETA vs PLA	106	-1,4	2,1	109	-0,8	2,1	-0,60 [-1,16; -0,04], 0,0374	<u>-1,20 [-2,00; -0,40], p&lt;0,05</u>

### 5.1.2.9 Podsumowanie wyników

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.<sup>37</sup> Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,20 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie (0,5 pkt w skali ASDAS oraz 0,6 pkt w skali BASMI, zakres skal od 0 do 10 pkt).

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby w skali BASDAI. Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące oდეtków chorych z odpowiedzią na leczenie i nieaktywną postacią choroby u chorych stosujących certolizumab i etanercept oraz niewielkie różnice obserwowane dla oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI i oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności etanerceptu.**

### 5.1.3 Certolizumab vs golimumab

Ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z golimumabem, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem.

Rysunek 5. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem poprzez wspólną referencję – placebo.



W celu porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem poprzez wspólną referencję (placebo) wykorzystano metodę Buchera (patrz aneks 11).

#### 5.1.3.1 ASAS20

Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu RAPID-axSpA.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (CER 200 mg vs GOL: OR=0,58 [95%CI: 0,21; 1,58], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,35; 0,11], p=ns; CER 400 mg vs GOL: OR=0,68 [95%CI: 0,25; 1,86], p=ns, RD=-0,08 [95%CI: -0,31; 0,15], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: OR=0,63 [95%CI: 0,25; 1,57], p=ns, RD=-0,10 [95%CI: -0,31; 0,11], p=ns).



Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	2,13 [0,94; 4,82], 0,0688 0,19 [-0,01; 0,38], 0,0625	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	69 (71,1)	100	40 (40,0)	3,70 [2,04; 6,70], 0,00002 0,31 [0,18; 0,44], <0,00001	0,58 [0,21; 1,58], p=ns -0,12 [-0,35; 0,11], p=ns

Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	2,53 [1,13; 5,63], 0,0234 0,23 [0,04; 0,42], 0,0189	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	69 (71,1)	100	40 (40,0)	3,70 [2,04; 6,70], 0,00002 0,31 [0,18; 0,44], <0,00001	0,68 [0,25; 1,86], p=ns -0,08 [-0,31; 0,15], p=ns

Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	2,33 [1,16; 4,68], 0,0175 0,21 [0,04; 0,38], 0,0145	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	69 (71,1)	100	40 (40,0)	3,70 [2,04; 6,70], 0,00002 0,31 [0,18; 0,44], <0,00001	0,63 [0,25; 1,57], p=ns -0,10 [-0,31; 0,11], p=ns

### 5.1.3.2 ASAS40

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i golimumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 (CER 200 mg vs GOL: OR=1,10 [95%CI: 0,35; 3,41], p=ns, RD=-0,02 [95%CI: -0,24; 0,20], p=ns; CER 400 mg vs GOL: OR=1,07 [95%CI: 0,35; 3,27], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,24; 0,18], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: OR=1,08 [95%CI: 0,38; 3,10], p=ns, RD=-0,03 [95%CI: -0,22; 0,16], p=ns).

Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	4,81 [1,86; 12,47], 0,0012 0,32 [0,14; 0,49], 0,0004	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	55 (56,7)	100	23 (23,0)	4,38 [2,37; 8,11], <0,00001 0,34 [0,21; 0,47], <0,00001	1,10 [0,35; 3,41], p=ns -0,02 [-0,24; 0,20], p=ns

Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	55 (56,7)	100	23 (23,0)	4,38 [2,37; 8,11], <0,00001 0,34 [0,21; 0,47], <0,00001	1,07 [0,35; 3,27], p=ns -0,03 [-0,24; 0,18], p=ns

Tabela 82. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	4,74 [2,01; 11,13], 0,0004 0,31 [0,17; 0,46], 0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	55 (56,7)	100	23 (23,0)	4,38 [2,37; 8,11], <0,00001 0,34 [0,21; 0,47], <0,00001	1,08 [0,38; 3,10], p=ns -0,03 [-0,22; 0,16], p=ns

### 5.1.3.3 ASAS PR

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem w zakresie odsetka pacjentów z remisją częściową według kryteriów ASAS (CER 200 mg vs GOL: OR=2,75 [95%CI: 0,62; 12,18], p=ns, RD=0,07 [95%CI: -0,12; 0,26], p=ns; CER 400 mg vs GOL: OR=2,92 [95%CI: 0,67; 12,67], p=ns, RD=0,08 [95%CI: -0,11; 0,27], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: OR=2,84 [95%CI: 0,69; 11,64], p=ns, RD=0,08 [95%CI: -0,08; 0,24], p=ns).

Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	13 (28,3)	50	3 (6,0)	6,17 [1,63; 23,38], 0,0074 0,22 [0,08; 0,37], 0,0028	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	32 (33,0)	100	18 (18,0)	2,24 [1,16; 4,35], 0,0169 0,15 [0,03; 0,27], 0,0144	2,75 [0,62; 12,18], p=ns 0,07 [-0,12; 0,26], p=ns

Tabela 84. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	15 (29,4)	50	3 (6,0)	6,53 [1,76; 24,28], 0,0051 0,23 [0,09; 0,38], 0,0012	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	32 (33,0)	100	18 (18,0)	2,24 [1,16; 4,35], 0,0169 0,15 [0,03; 0,27], 0,0144	2,92 [0,67; 12,67], p=ns 0,08 [-0,11; 0,27], p=ns

Tabela 85. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	28 (28,9)	50	3 (6,0)	6,36 [1,83; 22,12], 0,0036 0,23 [0,12; 0,34], 0,0001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	32 (33,0)	100	18 (18,0)	2,24 [1,16; 4,35], 0,0169 0,15 [0,03; 0,27], 0,0144	2,84 [0,69; 11,64], p=ns 0,08 [-0,08; 0,24], p=ns

#### 5.1.3.4 Ocena aktywności choroby – ASDAS

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i golimumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (CER 200 mg vs GOL: MD=-0,37 pkt [95%CI: -0,92; 0,18], p=ns; CER 400 mg vs GOL: MD=-0,27 pkt [95%CI: -0,81; 0,27], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: MD=-0,27 pkt [95%CI: -0,72; 0,18], p=ns).

Tabela 86. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	2,1	1,1	50	3,4	1,1	-1,30 [-1,74; -0,86], <0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	88	1,87	1,02	90	2,80	1,22	-0,93 [-1,26; -0,60], <0,00001	-0,37 [-0,92; 0,18], p=ns

Tabela 87. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	2,2	1,1	50	3,4	1,1	-1,20 [-1,63; -0,77], <0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	88	1,87	1,02	90	2,80	1,22	-0,93 [-1,26; -0,60], <0,00001	-0,27 [-0,81; 0,27], p=ns

Tabela 88. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	-1,60	1,20	100	-0,50	0,80	-1,20 [-1,51; -0,89], <0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	88	1,87	1,02	90	2,80	1,22	-0,93 [-1,26; -0,60], <0,00001	-0,27 [-0,72; 0,18], p=ns

#### 5.1.3.5 BASDAI 50

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność certolizumabu i golimumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 (CER 200 mg vs GOL: OR=1,58 [95%CI: 0,52; 4,82], p=ns, RD=0,05 [95%CI: -0,18; 0,28], p=ns; CER 400 mg vs GOL: OR=1,40 [95%CI: 0,46; 4,23], p=ns, RD=0,02 [95%CI: -0,20; 0,24], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: OR=1,48 [95%CI: 0,53; 4,18], p=ns, RD=0,03 [95%CI: -0,17; 0,23], p=ns).



Tabela 89. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	23 (50,0)	50	8 (16,0)	5,25 [2,03; 13,60], 0,0006 0,34 [0,16; 0,52], 0,0002	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	57 (58,8)	100	30 (30,0)	3,33 [1,85; 5,99], 0,0001 0,29 [0,15; 0,42], 0,00002	1,58 [0,52; 4,82], p=ns 0,05 [-0,18; 0,28], p=ns

Tabela 90. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	4,67 [1,83; 11,89], 0,0012 0,31 [0,14; 0,48], 0,0004	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	57 (58,8)	100	30 (30,0)	3,33 [1,85; 5,99], 0,0001 0,29 [0,15; 0,42], 0,00002	1,40 [0,46; 4,23], p=ns 0,02 [-0,20; 0,24], p=ns

Tabela 91. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL		PLA		CER/GOL vs PLA OR [95%CI], p RD [95%CI], p	CER vs GOL OR [95%CI], p RD [95%CI], p
	N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	47 (48,5)	50	8 (16,0)	4,94 [2,10; 11,60], 0,0003 0,32 [0,18; 0,47], 0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	97	57 (58,8)	100	30 (30,0)	3,33 [1,85; 5,99], 0,0001 0,29 [0,15; 0,42], 0,00002	1,48 [0,53; 4,18], p=ns 0,03 [-0,17; 0,23], p=ns

#### 5.1.3.6 Ocena aktywności choroby - BASDAI

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (CER 200 mg vs GOL: MD=0,15 pkt [95%CI: -1,04; 1,34], p=ns; CER 400 mg vs GOL: MD=0,15 pkt [95%CI: -1,05; 1,35], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: MD=0,15 pkt [95%CI: -0,85; 1,15], p=ns).

Tabela 92. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	3,7	2,3	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,52; -0,68], 0,0010	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,93	2,51	96	4,68	2,75	-1,75 [-2,50; -1,00], 0,00001	0,15 [-1,04; 1,34], p=ns

Tabela 93. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	3,7	2,5	50	5,3	2,3	-1,60 [-2,54; -0,66], 0,0012	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,93	2,51	96	4,68	2,75	-1,75 [-2,50; -1,00], 0,00001	0,15 [-1,05; 1,35], p=ns

Tabela 94. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	3,70	2,40	100	5,30	2,30	-1,60 [-2,26; -0,94], <0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,93	2,51	96	4,68	2,75	-1,75 [-2,50; -1,00], 0,00001	0,15 [-0,85; 1,15], p=ns

#### 5.1.3.7 Ocena ruchomości – BASMI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (CER 200 mg vs GOL: MD=-0,21 pkt [95%CI: -1,22; 0,80], p=ns; CER 400 mg vs GOL: MD=0,09 pkt [95%CI: -0,94; 1,12], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: MD=-0,01 pkt [95%CI: -0,95; 0,93], p=ns).

Tabela 95. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	2,5	1,3	50	3,2	1,5	-0,70 [-1,26; -0,14], 0,0162	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	94	1,93	1,18	100	2,42	1,39	-0,49 [-0,85; -0,13], 0,0087	-0,21 [-1,22; 0,80], p=ns

Tabela 96. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	2,8	1,6	50	3,2	1,5	-0,40 [-1,00; 0,20], 0,1978	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	94	1,93	1,18	100	2,42	1,39	-0,49 [-0,85; -0,13], 0,0087	0,09 [-0,94; 1,12], p=ns

Tabela 97. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	2,70	1,50	100	3,20	1,50	-0,50 [-0,92; -0,08], 0,0203	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	94	1,93	1,18	100	2,42	1,39	-0,49 [-0,85; -0,13], 0,0087	-0,01 [-0,95; 0,93], p=ns

#### 5.1.3.8 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (CER 200 mg vs GOL: MD=-0,63 pkt [95%CI: -1,90; 0,64], p=ns; CER 400 mg vs GOL: MD=-0,33 pkt [95%CI: -1,58; 0,92], p=ns; CER 200 + 400 mg vs GOL: MD=-0,43 pkt [95%CI: -1,47; 0,61], p=ns).

Tabela 98. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	46	2,7	2,6	50	4,7	2,5	-2,00 [-3,02; -0,98], 0,0002	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,50	2,53	97	3,87	2,83	-1,37 [-2,13; -0,61], 0,0005	-0,63 [-1,90; 0,64], p=ns

Tabela 99. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	51	3,0	2,6	50	4,7	2,5	-1,70 [-2,69; -0,71], 0,0011	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,50	2,53	97	3,87	2,83	-1,37 [-2,13; -0,61], 0,0005	-0,33 [-1,58; 0,92], p=ns

Tabela 100. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.

Badanie	CER/GOL			PLA			CER/GOL vs PLA MD [95%CI], p	CER vs GOL MD [95%CI], p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg. CER vs PLA	97	2,90	2,60	100	4,70	2,50	-1,80 [-2,51; -1,09], <0,00001	-
GO-AHEAD – 16 tyg. GOL vs PLA	93	2,50	2,53	97	3,87	2,83	-1,37 [-2,13; -0,61], 0,0005	-0,43 [-1,47; 0,61], p=ns

#### 5.1.3.9 Podsumowanie wyników

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem. Wykazano, że **skuteczność certolizumabu jest porównywalna do skuteczności golimumabu.**



## 5.2 Bezpieczeństwo leczenia

W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa certolizumabu w pośrednim porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

Analizę bezpieczeństwa certolizumabu w porównaniu z placebo łącznie w obu subpopulacjach (pacjentów z ZZSK i nr-axSpA), a także analizę bezpieczeństwa długoterminowego i poszerzoną analizę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w dokumencie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6 Analiza efektywności praktycznej

Analizę efektywności praktycznej certolizumabu przedstawiono szczegółowo w dokumencie [REDACTED]

[REDACTED]

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF- $\alpha$  dostępnymi w Polsce w analizowanym wskazaniu: adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

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

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Odnaleziono 1 badanie (5 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w porównaniu z placebo (RAPID-axSpA). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab z adalimumabem, etanerceptem ani golimumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

W celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 5 badań (13 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA);
- 2 badania porównujące stosowanie adalimumabu z placebo (ABILITY-1 i Haibel 2008);
- 1 badanie porównujące stosowanie etanerceptu z placebo (EMBARC);
- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD).

Badania włączone do analizy cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

#### 7.1.1 Certolizumab vs adalimumab

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs adalimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,74 [0,28; 1,98], p=ns -0,10 [-0,39; 0,19], p=ns	-
ASAS40	1,23 [0,39; 3,85], p=ns 0,03 [-0,23; 0,29], p=ns	-
ASAS PR	1,38 [0,26; 7,18], p=ns 0,09 [-0,08; 0,26], p=ns	-
ASAS 5/6	1,24 [0,28; 5,60], p=ns 0,09 [-0,10; 0,28], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,98; 0,18], p=ns
ASDAS ID	6,28 [0,29; 134,27], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns	-
ASDAS MI	8,60 [0,38; 193,94], p=ns <u>0,22 [0,06; 0,38], p&lt;0,05</u>	-
BASDAI50	1,62 [0,52; 5,04], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-0,80 [-1,83; 0,23], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-2,09; 1,29], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,30 [-1,31; 0,71], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,30; -0,30], p&lt;0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,90 [-2,66; 0,86], p=ns

Tabela 102. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs adalimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,88 [0,33; 2,32], p=ns -0,06 [-0,34; 0,22], p=ns	-
ASAS40	1,19 [0,38; 3,69], p=ns 0,02 [-0,24; 0,28], p=ns	-
ASAS PR	1,46 [0,28; 7,48], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns	-
ASAS 5/6	1,57 [0,35; 6,97], p=ns 0,15 [-0,04; 0,34], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,97; 0,17], p=ns
ASDAS ID	4,94 [0,23; 105,64], p=ns 0,05 [-0,11; 0,21], p=ns	-
ASDAS MI	8,69 [0,39; 194,83], p=ns <u>0,22 [0,06; 0,38], p&lt;0,05</u>	-
BASDAI50	1,44 [0,47; 4,42], p=ns 0,09 [-0,11; 0,29], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-0,90 [-1,91; 0,11], p=ns

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-2,10; 1,30], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	0,00 [-1,03; 1,03], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,23; -0,37], p&lt;0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,60 [-2,35; 1,15], p=ns

Tabela 103. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs adalimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,81 [0,34; 1,96], p=ns -0,08 [-0,35; 0,19], p=ns	-
ASAS40	1,21 [0,42; 3,51], p=ns 0,02 [-0,22; 0,26], p=ns	-
ASAS PR	1,42 [0,29; 6,91], p=ns 0,10 [-0,04; 0,24], p=ns	-
ASAS 5/6	1,40 [0,33; 5,95], p=ns 0,12 [-0,04; 0,28], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,90; 0,10], p=ns
ASDAS ID	5,50 [0,27; 113,82], p=ns 0,08 [-0,05; 0,21], p=ns	-
ASDAS MI	8,60 [0,39; 188,27], p=ns <u>0,22 [0,09; 0,35], p&lt;0,05</u>	-
BASDAI50	1,52 [0,53; 4,38], p=ns 0,10 [-0,08; 0,28], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	<u>-0,90 [-1,71; -0,09], p&lt;0,05</u>
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-1,97; 1,17], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,10 [-1,04; 0,84], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,06; -0,54], p&lt;0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,70 [-2,31; 0,91], p=ns

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS oraz zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Różnica obserwowana dla oceny sprawności fizycznej w skali

BASFI była istotna klinicznie (minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt;<sup>37</sup> w analizie wykazano różnicę na poziomie 1,30 pkt). Wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno oraz wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS została również wykazana w analizie dla adalimumabu (Humira).<sup>31</sup> Zgodnie z opinią autorów analizy, uzyskany wynik nie wpływa na ogólne wnioski analizy. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii, co zostało pozytywnie zopiniowane przez AOTMiT.<sup>32</sup>

### 7.1.2 Certolizumab vs etanercept

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 104. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,09 [0,41; 2,93], p=ns 0,03 [-0,20; 0,26], p=ns	-
ASAS40	1,67 [0,52; 5,35], p=ns 0,13 [-0,08; 0,34], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,99; -0,01], p&lt;0,05</u>
ASDAS ID	14,26 [0,77; 264,88], p=ns 0,07 [-0,11; 0,25], p=ns	-
BASDAI50	2,11 [0,69; 6,44], p=ns 0,14 [-0,08; 0,36], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-1,00 [-2,17; 0,17], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,93 [-2,04; 0,18], p=ns
BASMI – zmiana	-	<u>-0,60 [-1,14; -0,06], p&lt;0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,23; -0,17], p&lt;0,05</u>

Tabela 105. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,30 [0,49; 3,44], p=ns 0,07 [-0,16; 0,30], p=ns	-
ASAS40	1,62 [0,51; 5,12], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,98; -0,02], p&lt;0,05</u>
ASDAS ID	11,21 [0,60; 208,41], p=ns 0,02 [-0,15; 0,19], p=ns	-
BASDAI50	1,88 [0,62; 5,65], p=ns 0,11 [-0,10; 0,32], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-1,10 [-2,25; 0,05], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,93 [-2,06; 0,20], p=ns
BASMI – zmiana	-	<u>-0,60 [-1,13; -0,07], p&lt;0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,16; -0,24], p&lt;0,05</u>

Tabela 106. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,19 [0,49; 2,91], p=ns 0,05 [-0,16; 0,26], p=ns	-
ASAS40	1,65 [0,56; 4,88], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,90; -0,10], p&lt;0,05</u>
ASDAS ID	12,47 [0,69; 224,21], p=ns 0,05 [-0,10; 0,20], p=ns	-
BASDAI50	1,98 [0,70; 5,59], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	<u>-1,10 [-2,09; -0,11], p&lt;0,05</u>
BASDAI – wynik końcowy	-	<u>-0,93 [-1,84; -0,02], p&lt;0,05</u>
BASMI – zmiana	-	<u>-0,60 [-1,09; -0,11], p&lt;0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,00; -0,40], p&lt;0,05</u>

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.<sup>37</sup> Nie odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,20 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie (0,5 pkt w skali ASDAS oraz 0,6 pkt w skali BASMI, zakres skal od 0 do 10 pkt).

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby w skali BASDAI. Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

### 7.1.3 Certolizumab vs golimumab

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 107. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,58 [0,21; 1,58], p=ns -0,12 [-0,35; 0,11], p=ns	-
ASAS40	1,10 [0,35; 3,41], p=ns -0,02 [-0,24; 0,20], p=ns	-
ASAS PR	2,75 [0,62; 12,18], p=ns 0,07 [-0,12; 0,26], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,37 [-0,92; 0,18], p=ns
BASDAI50	1,58 [0,52; 4,82], p=ns 0,05 [-0,18; 0,28], p=ns	-
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-1,04; 1,34], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,21 [-1,22; 0,80], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,63 [-1,90; 0,64], p=ns

Tabela 108. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
---------------	--------------------------------	---------------



Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,68 [0,25; 1,86], p=ns -0,08 [-0,31; 0,15], p=ns	-
ASAS40	1,07 [0,35; 3,27], p=ns -0,03 [-0,24; 0,18], p=ns	-
ASAS PR	2,92 [0,67; 12,67], p=ns 0,08 [-0,11; 0,27], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,27 [-0,81; 0,27], p=ns
BASDAI50	1,40 [0,46; 4,23], p=ns 0,02 [-0,20; 0,24], p=ns	-
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-1,05; 1,35], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	0,09 [-0,94; 1,12], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,33 [-1,58; 0,92], p=ns

Tabela 109. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,63 [0,25; 1,57], p=ns -0,10 [-0,31; 0,11], p=ns	-
ASAS40	1,08 [0,38; 3,10], p=ns -0,03 [-0,22; 0,16], p=ns	-
ASAS PR	2,84 [0,69; 11,64], p=ns 0,08 [-0,08; 0,24], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,27 [-0,72; 0,18], p=ns
BASDAI50	1,48 [0,53; 4,18], p=ns 0,03 [-0,17; 0,23], p=ns	-
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-0,85; 1,15], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,01 [-0,95; 0,93], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,43 [-1,47; 0,61], p=ns

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem.

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- małą liczbę włączonych badań bezpośrednio oceniających skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 147 pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych;
- brak opublikowanych badań randomizowanych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu w bezpośrednim porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem, co skutkuje koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak możliwości przeprowadzenia pośredniego porównania oceny bezpieczeństwa spowodowany brakiem raportowania zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych, tj. z nr-axSpA w badaniu RAPID-axSpA (ocena populacji docelowej stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe);
- ograniczenia metodyki włączonych badań: niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia, a także różnice w kryteriach włączenia/wykluczenia chorych i okresie obserwacji pomiędzy badaniami (16 tyg. badanie GO-AHEAD, 12 tyg. pozostałe badania);
- różny sposób raportowania poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach (zmiana od wartości początkowej lub wynik końcowy parametru ciągłego);
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy.

### 7.3 Siła dowodów

Prezentowane dane pochodzą z badań klinicznych charakteryzujących się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego wg Jadad (3 punkty). Badania przeprowadzono łącznie w grupie 791 chorych z nr-axSpA: 147 chorych w badaniu dotyczącym certolizumabu w porównaniu z placebo, łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących adalimumabu w porównaniu z placebo, 215 chorych w badaniu dotyczącym etanerceptu w porównaniu z placebo oraz 198 chorych w badaniu dotyczącym golimumabu w porównaniu z placebo. Wszystkie badania zostały przeprowadzone w wielu ośrodkach.

## 8 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK. W zidentyfikowanym badaniu komparatorem dla certolizumabu było placebo.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab z adalimumabem, etanerceptem ani golimumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano 5 badań (13 publikacji), w tym:

- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA);
- 2 badania porównujące stosowanie adalimumabu z placebo (ABILITY-1 i Haibel 2008);
- 1 badanie porównujące stosowanie etanerceptu z placebo (EMBARK);
- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD).

### **Certolizumab vs adalimumab**

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odetków chorych z odpowiedzią na leczenie, remisją częściową i nieaktywną postacią choroby, a także porównywalne wyniki dotyczące oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS i oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI u chorych stosujących certolizumab i adalimumab uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności adalimumabu.**

### **Certolizumab vs etanercept**

Z uwagi na porównywalne wyniki dotyczące odetków chorych z odpowiedzią na leczenie i nieaktywną postacią choroby u chorych stosujących certolizumab i etanercept oraz niewielkie różnice obserwowane dla oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI i oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, uznano, że **skuteczność certolizumabu jest co najmniej porównywalna do skuteczności etanerceptu.**

### **Certolizumab vs golimumab**

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowieź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem. Wykazano, że **skuteczność certolizumabu jest porównywalna do skuteczności golimumabu.**

### **Bezpieczeństwo**

Ze względu na brak raportowania zdarzeń niepożądanych w docelowej populacji chorych, tj. z nr-axSpA w badaniu RAPID-axSpA (ocena populacji docelowej stanowiła w badaniu RAPID-axSpA ocenę dodatkową i obejmowała jedynie główne punkty końcowe) w analizie nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa certolizumabu w pośrednim porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

### Badania bezpośrednie, wtórne i badania efektywności praktycznej

Tabela 110. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	12 737
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	12 737
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	15 762
#4	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	81
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	388
#9	"Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	51
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondylarthritis"[Text Word]	503
#14	"axial SpA"[Text Word]	249
#15	"axSpA"[Text Word]	155
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	16 039
#17	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	344
#18	certolizumab[Text Word]	729
#19	CDP870[Text Word]	23
#20	"CDP 870"[Text Word]	15
#21	Cimzia[Text Word]	21
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	748
#43	#16 AND #22	56

Tabela 111. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	499
#2	Ankylosing Spondylitis	1 051
#3	Rheumatoid Spondylitis	270
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	147
#6	Ankylosing Spondylarthritides	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	181
#9	Bechterew* disease	38

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	141
#13	axial SpA	77
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 123
#15	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	59
#16	certolizumab	242
#17	CDP870	11
#18	CDP 870	3
#19	Cimzia	17
#20	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	242
#21	#14 AND #20	36

Tabela 112. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [embase]/lim	25 513
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3 762
#3	#1 AND #2	494

### Porównanie pośrednie

Tabela 113. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne, 31.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	12 743
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	12 743
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	15 770
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	81
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	388
#9	"Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	51
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	504
#14	"axial SpA"[Text Word]	251

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#15	"axSpA"[Text Word]	155
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	16 050
#17	etanercept [Supplementary Concept]	4 615
#18	Etanercept [Text Word]	6 543
#19	Enbrel [Text Word]	231
#20	"TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein" [Text Word]	1
#21	"TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein" [Text Word]	1
#22	"TNFR-Fc fusion protein" [Text Word]	19
#23	"TNFR Fc fusion protein" [Text Word]	19
#24	"TNR-001" [Text Word]	2
#25	TNR001 [Text Word]	0
#26	"TNR 001" [Text Word]	2
#27	"TNT Receptor Fusion Protein" [Text Word]	0
#28	"TNTR-Fc" [Text Word]	0
#29	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	6 596
#30	adalimumab [Supplementary Concept]	3 309
#31	adalimumab [Text Word]	5 158
#32	Humira [Text Word]	147
#33	"D2E7 Antibody" [Text Word]	0
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	5 176
#35	golimumab [Supplementary Concept]	290
#36	golimumab [Text Word]	592
#37	Simponi [Text Word]	15
#38	#35 OR #36 OR #37	592
#39	#29 OR #34 OR #38	9 879
#40	#16 AND #39	919
#41	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh]: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	1 031 130
#42	#40 AND #41	261

Tabela 114. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne, 31.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	499
#2	Ankylosing Spondylitis	1 052
#3	Rheumatoid Spondylitis	270
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	147
#6	Ankylosing Spondylarthritis	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritis	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	181
#9	Bechterew* disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	141
#13	axial SpA	77
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 124
#15	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	383
#16	etanercept	1 158
#17	Enbrel	69
#18	TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein	2
#19	TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein	5
#20	TNFR-Fc fusion protein	16
#21	TNFR Fc fusion protein	17
#22	TNR-001	1
#23	TNR001	0
#24	TNR 001	5
#25	TNT Receptor Fusion Protein	0
#26	TNTR-Fc	0
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 177
#28	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	240
#29	Adalimumab	1 089
#30	Humira	61
#31	D2E7 Antibody	15
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	1 091
#33	Golimumab	288
#34	Simponi	14
#35	#33 OR #34	288
#36	#27 OR #32 OR #35	2 142
#37	#14 AND #36	303

Tabela 115. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne, 31.05.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis'	25 525
#2	'etanercept'/syn	23 362
#3	'adalimumab'/syn	20 405
#4	'golimumab'/syn	3 372
#5	#2 OR #3 OR #4	33 632
#6	#1 AND #5	3 624

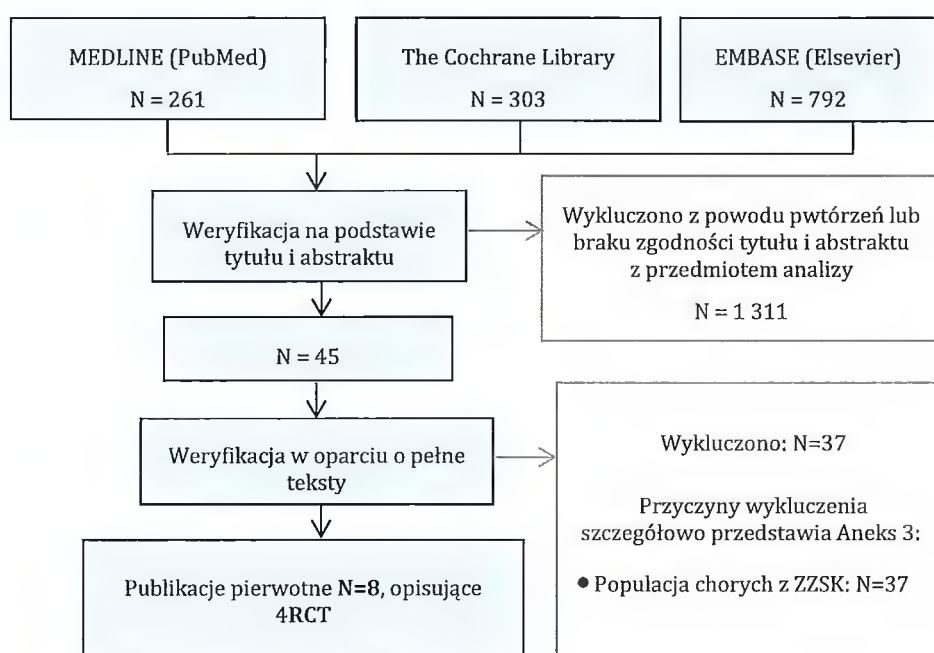


Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 312 777
#8	#6 AND #7	814
#8	#8 AND [embase]/lim	792

### Wyniki wyszukiwania badań włączonych do porównania pośredniego

W toku przeszukiwań baz danych 1 356 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 45 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 8 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją.

Rysunek 6. Selekcja opracowań włączonych do porównania pośredniego – diagram QUOROM.



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

### **BADANIA PIERWOTNE:**

#### **Certolizumab pegol**

##### **RAPID-axSpA**

Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. 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. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47.

Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr 1. doi: 10.1002/acr.22594. [Epub ahead of print]

Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):668-77.

Osterhaus JT, 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 non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 6;16(4):R164. [Epub ahead of print]

Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):838-44.

#### **Adalimumab**

##### **ABILITY-1**

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.

van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66(3):667-73.

van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, Bao Y. 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)*. 2016 Jan;55(1):80-8.

### **Haibel 2008**

Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. 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 Rheum*. 2008 Jul;58(7):1981-91.

### **Etanercept**

#### **EMBARK**

Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. 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 Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2091-102.

Dougados M, Tsai WC, Saabi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1835-41.

Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207596. [Epub ahead of print]

### **Golimumab**

#### **GO-AHEAD**

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Oct;67(10):2702-12.

### **BADANIA WTÓRNE:**

**Callhoff 2015**

Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74:6 (1241-1248).

**Corbett 2016**

Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, Moe-Byrne T, Fox D, Marzo-Ortega H, Kay L, Woolacott N, Palmer S. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Feb;20(9):1-334.

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
<b>Badania bezpośrednie i opracowania wtórne</b>		
Abbott 2015	Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, Dickens C. Tumour necrosis factor- $\alpha$ inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. <i>J Psychosom Res.</i> 2015 Sep;79(3):175-84.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Chen 2016	Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>Clin Rheumatol.</i> 2016 Jan;35(1):1-18.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Chen 2016b	Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2016 Mar;95(11):e3060.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Lin 2015	Lin S, He M, Chen J. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor combined with methotrexate for ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology Reports</i> 2014; 6(1): 6-11.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Lorenzetti 2014	Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, Migliore A, Armuzzi A, Hassan C, Bruzzese V. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Ann Med.</i> 2014 Nov;46(7):547-54.	Badanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego
Lubrano 2015	Lubrano E, Spadaro A, Amato G, Benucci M, Cavazzana I, Chimenti MS, Ciancio G, D'Alessandro G, Angelis RD, Lupoli S, Lurati AM, Naclerio C, Russo R, Semeraro A, Tomietto P, Zuccaro C, De Marco G. Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2015 Apr;44(5):542-50.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Machado 2013	Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int.</i> 2013 Sep;33(9):2199-213.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Maneiro 2013	Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Intern Med.</i> 2013 Aug 12;173(15):1416-28.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Maxwell 2015	Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, VerasMMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandum, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Migliore 2012	Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(3):473-80.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Migliore 2015	Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2015 Jan;35(1):23-9.	Badanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego
Singh 2011	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Siu 2015	Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, Bessette L, Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Kraft J, Lynde C, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Pope JE. Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2015 May;67(6):754-64.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Thaler 2012	Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar. Drug Class Reviews.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Wu 2015	Wu D, Guo Y, Xu N, Zhao S, Hou L, Jiao T, Zhang N. BMC Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. <i>Musculoskeletal Disorders</i> 2015, 16:19.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Zochling 2005	Zochling Jane, Maxwell Lara, Beardmore Jil, Boonen Annelies. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , YR: 2005, NO: 3.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
<b>Badania wykluczone z porównania pośredniego</b>		
<b>Adalimumab</b>		
Hu 2012	Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2012 Aug;15(4):358-65.	Populacja chorych z ZZSK
Huang 2014	Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Mar;73(3):587-94.	Populacja chorych z ZZSK
M03-606	Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einitein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Dec;56(12):4005-14. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszyniki WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Oct;35 (10):2030-7. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2006 Jul;54 (7):2136-46. Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2007 Aug 15;57 (6):1050-7.	Populacja chorych z ZZSK
ATLAS	van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Dec 4. <i>Epub D. Ann Rheum Dis</i> . 2008 Sep;67 (9):1218-21. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). <i>J Rheumatol</i> . 2008 Jul;35(7):1346-53. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2009;11(4):R124.	Populacja chorych z ZZSK

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	<p>Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Apr 15;59 (4):553-60.</p> <p>van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68 (6):922-9.</p> <p>Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2010 Jun;62(6):826-34.</p> <p>Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Feb;37(2):385-92.</p> <p>Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Apr;49(4):812-9.</p> <p>Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 May;71(5):700-6.</p> <p>Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.</p>	
<b>Etanercept</b>		
Barkham 2010	<p>Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Nov;69 (11):1926-8.</p>	Populacja chorych z ZZSK
Brandt 2003	<p>Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensens H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Jun;48(6):1667-75.</p>	Populacja chorych z ZZSK
Calin 2004	<p>Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004 Dec;63 (12):1594-600.</p>	Populacja chorych z ZZSK
Davis 2003	<p>Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2003 Nov;48 (11):3230-6.</p>	Populacja chorych z ZZSK
SPINE	<p>Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Apr;52 (4):1216-23.</p> <p>Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 May;70 (5):799-804.</p>	Populacja chorych z ZZSK

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Nonsteroidal antiinflammatory drug intake according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Score in clinical trials evaluating tumor necrosis factor blockers: example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2012 Feb;64(2):290-4.	
Gorman 2002	Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. <i>N Engl J Med</i> . 2002 May 2;346 (18):1349-56.	Populacja chorych z ZZSK
	Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2004 Feb 15;51 (1):1-8.	
van der Heijde 2006	van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Dec;65 (12):1572-7.	Populacja chorych z ZZSK
	Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Jun;46 (6):999-1004.	
SPRASE	Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeverbeke T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, Koppiker N, Dubanchet A, Logeart I. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPRASE study. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014 Nov 27;16(6):481.	Populacja chorych z ZZSK
	Dougados M, Wood E, Gossec L, Dubanchet A, Logeart I, van der Heijde D. Discriminant Capacity of Clinical Efficacy and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-sparing Endpoints, Alone or in Combination, in Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2015 Dec;42(12):2361-8.	
<b>Golimumab</b>		
Bao 2014	Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, Hsia EC. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Sep;53(9):1654-63.	Populacja chorych z ZZSK
	Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010 Sep;62(9):1266-71.	
GO-RAISE	Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, Han C, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Apr;74(4):757-61.	Populacja chorych z ZZSK
	van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2013 Feb;52(2):321-5.	
	Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Nov;58(11):3402-12.	



Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tam 2014	<p>van der Heijde D, Deodhar A, Inman RD, Braun J, Hsu B, Mack M. Comparison of three methods for calculating the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index in a randomized placebo-controlled study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>. 2012 Dec;64(12):1919-22.</p> <p>van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. <i>J Rheumatol</i>. 2014 Jun;41(6):1095-103.</p> <p>Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, Li TK, Zhu TY, Pui MO, Li EK, Yu CM. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2014 Jun;53(6):1065-74.</p>	Populacja chorych z ZZSK

## Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat z przewlekłym bólem pleców <math>\geq 3</math> m-ce, spełniający kryteria ASAS dla axSpA;<sup>38</sup></li> <li>• aktywna postać choroby - BASDAI <math>\geq 4</math>, ból pleców <math>\geq 4</math> (na skali NRS od 0 do 10);<sup>38</sup></li> <li>• CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT;<sup>38</sup></li> <li>• chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący <math>\geq 1</math> NLPZ w czasie <math>\geq 30</math> dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub <math>\geq 2</math> NLPZ w czasie <math>\geq 2</math> tyg. (dla każdego z leków).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu <math>&lt; 6</math> m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie;</li> <li>• wcześniejsze leczenie CZP lub <math>&gt; 2</math> innymi lekami biologicznymi (<math>&gt; 1</math> inhibitor TNF****) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF;</li> <li>• chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa.</li> </ul>
ABILITY-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA<sup>2</sup>;</li> <li>• aktywna postać choroby – całkowity ból pleców <math>\geq 4</math> w skali VAS od 0 do 10 cm i wskaźnik BASDAI <math>\geq 4</math> w skali VAS od 0 do 10 cm;</li> <li>• oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ lub przeciwwskazania potwierdzona opinią badacza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze terapie lekami biologicznymi;</li> <li>• łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów aktualnie albo zapalenia stawów o innej etiologii w wywiadzie.</li> </ul>
Haibel 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• pacjenci ze SpA osiową bez zmian radiologicznych, diagnoza oparta była na obecności chronicznego bólu pleców przez okres dłuższy niż 3 miesiące i pojawieniu się objawów przed 50. rokiem życia; spełnić należało co najmniej 3 z następujących 6 objawów, w tym co najmniej 2 z 3 pierwszych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapalny ból pleców;</li> <li>○ obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>○ <b>aktywny proces zapalny w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczny na MRI;</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoczesne stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby lub prednizonu w dawce <math>&gt; 7,5</math> mg/dzień (lub równoważnej) w ciągu miesiąca od daty rozpoczęcia badania;</li> <li>• stosowanie leków biologicznych w ciągu 12 tygodni przed datą rozpoczęcia badania;</li> <li>• ciąża;</li> <li>• występowanie w przeszłości niekontrolowanych chorób współistniejących, nietypowych wyników lub istotnych klinicznie zmian w badaniach klinicznych i</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p><b>EMBARK</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ stwierdzona dobra odpowiedź na leczenie NLPZ;</li> <li>○ występowanie (obecnie lub w przeszłości) co najmniej jednego z następujących objawów: zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka, zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgnistych;</li> <li>○ pozytywny wywiad rodzinny;***</li> <li>• aktywna postać choroby - wskaźnik BASDAI <math>\geq 4</math> pomimo stosowania terapii z użyciem NLPZ;</li> <li>• oporność na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi zdefiniowana jako niedostateczna odpowiedź lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ podawany w maksymalnej tolerowanej dawce potwierdzona opinią badacza.</li> <li>• wiek: <math>\geq 18</math> lat i <math>&lt; 50</math> lat;</li> <li>• spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA<sup>2</sup>;</li> <li>• czas trwania objawów <math>&gt; 3</math> miesiące i <math>&lt; 5</math> lat;</li> <li>• aktywna postać choroby – wskaźnik BASDAI <math>\geq 4</math> w skali VAS od 0 do 10 cm;</li> <li>• przewlekły ból pleców i niedostateczna odpowiedź na leczenie dwoma różnymi NLPZ przyjmowanymi osobno przez łączny okres dłuższy niż 4 tygodnie;</li> <li>• kuracja NLPZ w stałej, optymalnej tolerowanej dawce przez <math>\geq 14</math> dni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>	<p>laboratoryjnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub <math>\geq 2</math> stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym, odpowiadające zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim dla ZZSK;</li> <li>• wcześniejsza kuracja lekami biologicznymi (z wyjątkiem leczenia nieswoistego zapalenia jelit do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania);</li> <li>• aktywny lub niedawno przebyty (do 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) nawrót zapalenia błony naczyniowej oka lub nieswoistego zapalenia jelit</li> <li>• leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, sulfasalazyna albo hydroksychlorochina w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• leczenie prednizonem w dawce <math>&gt; 10</math> mg/dzień lub równoważnej (albo jeśli nastąpiła zmiana dawki) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• dostawowe, dożyłne, domięśniowe lub podskórne leczenie kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>GO-AHEAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek: 18-45 lat;</li> <li>• aktywna postać axSpA bez zmian radiologicznych na podstawie opinii lekarza;</li> <li>• czas od diagnozy: ≤5 lat;</li> <li>• przewlekłe bóle pleców trwające ≥ 3 miesiące;</li> <li>• spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA i 1 cecha axSpA lub obecność antygeny HLA-B27 i ≥2 cechy axSpA;</li> <li>• całkowity ból pleców ≥ 4 i wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ lub nietolerancja maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym;</li> <li>• systemowe reumatyczne stany zapalne inne niż axSpA bez zmian radiograficznych w okresie od badań wstępnych do początku badania;</li> <li>• poważne zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku;</li> <li>• przebyte przewlekłe lub nawracające choroby zakaźne;</li> <li>• choroba limfoproliferacyjna, choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat lub przewlekła niewydolność serca;</li> <li>• leczenie inhibitorami TNF-α, lekami biologicznymi lub cytotoksycznymi, lekami modyfikującymi przebieg choroby lub badanymi lekami w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>• szczepienia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub szczepienie <i>Bacille Calmette-Guerin</i> w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• nieleczona gruźlica przed włączeniem do badania.</li> </ul>

CRP - białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); GGN – górna granica normy; MRI – rezonans magnetyczny; NRS – skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); axSpA - spondyloartropatia osiowa. # dozwolone było jednoczesne leczenie prednizonem (w dawce ≤ 10 mg/dzień), metotreksatem (≤ 25 mg/tydz), sulfasalazyną (≤ 3 g/dzień), hydroksychlorochiną (≤ 400 mg/dzień), azatiopryną (≤ 150 mg/dzień, ale nie w połączeniu z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby), jeżeli spełnione były predefiniowane kryteria stabilności dawki przed randomizacją i dawki pozostały stałe w czasie pierwszych 24 tyg. (z wyjątkiem modyfikacji w wyniku wystąpienia zdarzenia niepożądanego); ## pacjenci z dodatnim wynikiem testu na gruźlicę utajoną zostali zobowiązani do rozpoczęcia terapii izoniazidem co najmniej 4 tygodnie przed wstrzyknięciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo; \*\*\* kryteria włączenia różnią się w niewielkim stopniu od kryteriów ASAS z 2010 r. (badanie wykonane zostało w 2008 r.); \*\*\*\* zgodnie z protokołem ≤40% chorych mogło być leczonych inhibitorem TNF > 3 miesiące przed oceną początkową w badaniu (> 28 dni leczenia etanerceptem), jeżeli przerywali leczenie z innych powodów niż pierwotne niepowodzenie.

## Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Obecność antygeny HLA-27, n (%)	Czas trwania objawów, lata, średnia (SD)	BASDAI (VAS 0-10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	BASFI (VAS 0 10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	CRP, mg/l, średnia(SD)	Podwyższone stężenie CRP we krwi, n (%)
<b>Certolizumab</b>									
<b>RAPID-axSpA</b>					##	***	###	##	
CZP 200mg	46	36,6 (13,0)	20 (43,5)	34 (73,9)	4,8 (0,3- 34,2)	6,5 (1,4)	4,8 (2,2)	10,0 (2,0-52,0)	bd
CZP 400mg	51	37,5 (10,8)	27 (52,9)	37 (72,5)	7,3 (0,3- 25,3)	6,6 (1,6)	5,1 (2,4)	12,1 (0,1-120,0)	bd
PLA	50	38,0 (11,8)	24 (48,0)	39 (78,0)	4,5 (0,5- 41,5)	6,4 (1,5)	4,9 (2,2)	13,5 (0,2-156,2)	bd
<b>Adalimumab</b>									
<b>ABILITY-1</b>								***	****
ADA	91	37,6 (11,3)	44 (48,4)	75 (82,4)	10,1 (9,0)	6,4 (1,5)	4,5 (1,9)	6,8 (11,8)	29 (31,9)
PLA	94	38,4 (10,4)	40 (42,6)	70 (74,4)	10,1 (8,8)	6,5 (1,6)	4,9 (2,3)	7,6 (10,2)	37 (39,4)
<b>Haibel 2008</b>		*			*****	*****	#	#	
ADA	22	38 (25-64)	9 (40,9)	13 (59,1)	7 (2-16)	6,7 (4,2-7,9)	5,4 (2,0)	6,2 (5,8)	bd
PLA	24	37 (26-54)	12 (50,0)	18 (75,0)	8 (1-24)	6,3 (4,2-8,9)	4,9 (1,6)	7,8 (7,0)	bd
<b>Étanercept</b>									
<b>EMBARK</b>								*	**
ETN + NLPZ	106	31,9 (7,8)	68 (64,1)	71 (67,0)	2,4 (1,9)	6,0 (1,8)	4,2 (2,5)	6,8 (10,6)	48 (45,3)
PLA + NLPZ	109	32,0 (7,8)	62 (56,9)	83 (76,2)	2,5 (1,8)	6,0 (1,9)	3,9 (2,5)	6,4 (10,5)	44 (40,4)
<b>Golimumab</b>									
<b>GO-AHEAD</b>					^			^^	
GOL	98	30,7 (7,1)	61 (62,2)	81 (82,7)	bd	6,6 (1,6)	5,3 (2,4)	1,5 (2,9)	40 (40,8)
PLA	100	31,7 (7,2)	52 (52,0)	82 (82,0)	bd	6,4 (1,5)	4,8 (2,5)	1,3 (2,0)	41 (41,0)

\* badane testem CRP wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity CRP*, hsCRP); \*\* poziom hsCRP > 3 mg/l; \*\*\* połączenie wyniku standardowego testu na CRP (przekonwertowanego na mg/l) i wartości hs CRP; \*\*\*\* stężenie CRP > 6 mg/l; \*\*\*\*\* średnia (zakres); # dane z tabeli podsumowującej wyniki drugorzędowych punktów końcowych; ## mediana (zakres); ###w grupie chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku i mieli jeden ważny pomiar ASAS20 wartości na początku badania i w trakcie (wszyscy chorzy zgodnie z analizą ITT minus 1 chory w grupie placebo); ^ czas trwania choroby: 1 rok: 68 i 65% chorych, 1-2 lata: 20 i 19% chorych, 3,5 lat: 11 i 16% chorych w gr. GOL i PLA; ^^ mg/dl.

Badanie	Liczebność populacji, N	ASDAS, pkt., średnia(SD)	BASMI (VAS 0 10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	Ból pleców (VAS 0 10 cm lub NRS 0-10 pkt.), średnia (SD)	Obecność zmian zapalnych w obrazie MRI, n (%)	Jednoczesne przyjmowanie NLPZ, n (%)	Jednoczesne przyjmowanie DMARD, n (%)	Wcześniejsze leczenie antyTNF $\alpha$ , n (%)
<b>Certolizumab</b>								
<b>RAPID-axSpA</b>		****	****		*****			
CZP 200mg	46	3,7 (0,8)	3,1 (1,4)	bd	23 (50,0)	38 (82,6)	10 (21,7)	4 (8,7)
CZP 400mg	51	3,8 (0,8)	3,3 (1,5)	bd	26 (51,0)	44 (86,3)	11 (21,6)	2 (3,9)
PLA	50	3,8 (0,9)	3,1 (1,6)	bd	31 (62,0)	41 (82,0)	16 (32,0)	10 (20,0)
<b>Adalimumab</b>								
<b>ABILITY-1</b>								*
ADA	91	3,2 (0,8)	2,7 (1,3)	6,9 (1,8)	46 (50,5)	72 (79,1)	17 (18,7)	0 (0)
PLA	94	3,4 (0,8)	2,7 (1,2)	7,0 (1,7)	43 (45,7)	74 (78,7)	16 (17,0)	0 (0)
<b>Haibel 2008</b>			**	** ,***				
ADA	22	bd	1,3 (1,2)	7,2 (1,1)	12 (54,5)	bd	bd	bd
PLA	24	bd	1,3 (1,6)	7,1 (1,6)	18 (75,0)	bd	bd	bd
<b>Etanercept</b>								
<b>EMBARK</b>								
ETN + NLPZ	106	3,0 (0,9)	1,4 (1,3)	5,5 (2,4)	87 (82,1)	106 (100,0)	21 (19,8)	bd
PLA + NLPZ	109	3,0 (1,0)	1,2 (1,3)	5,5 (2,4)	87 (79,8)	109 (100,0)	21 (19,3)	bd
<b>Golimumab</b>								
<b>GO-AHEAD</b>								
GOL	98	3,6 (0,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	100	3,5 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

DMARD - leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*);

\* z kryteriów wykluczenia; \*\* dane z tabeli podsumowującej wyniki drugorzędowych punktów końcowych; \*\*\* ból ogólny; \*\*\*\* w grupie chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku i mieli jeden ważny pomiar ASAS20 wartości na początku badania i w trakcie (wszyscy chorzy zgodnie z analizą ITT minus 1 chory w grupie placebo); \*\*\*\*\* zapalenie stawów.

## Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	RAPID-axSpA		
	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	107	111	107
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	12 (11,2)	6 (5,5)	9 (8,4)
	Przyczyna nieukończenia, n (%)		
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,9)	0 (0,0)	3 (2,8)
Pacjenci utraceni z obserwacji	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Zdarzenia niepożądane	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)
Pacjenci wycofani	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Decyzja pacjenta	-	-	-
Inne	6 (5,6)	-	1 (0,9)

	ABILITY-1	
	Placebo	Adalimumab 40 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	97	95
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	5 (5,2)	8 (8,4)
	Przyczyna nieukończenia, n (%)	
Zdarzenia niepożądane	1 (1)	1 (1)
Odstępstwa od protokołu	3 (3)	4 (4)
Inne*	1 (1)	3 (3)

\* ciąża, brak efektów lub naruszenie kryteriów włączenia.

	Haibel 2008	
	Placebo	Adalimumab 40 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	24	22
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	0 (0)	0 (0)

	EMBARK	
	Placebo	Etanercept 50 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	114	111
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	8 (7,0)	11 (9,9)
	Przyczyna nieukończenia, n (%)	
Niespełnienie kryteriów włączenia	5 (4,4)	5 (4,5)
Zdarzenia niepożądane	1 (1)	3 (3)
Inne*	2 (2)	3 (3)

\* pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu lub nastąpiły odstępstwa od protokołu.

	GO-AHEAD	
	Placebo	Golimumab 50 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	100	98
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie, n (%)	3 (3)	5 (5)
	Przyczyna nieukończenia, n (%)	
Niezastosowanie leczenia	0 (0)	1 (1)
Zdarzenia niepożądane	1 (1)	1 (1)
Wycofanie zgody	1 (1)	1 (1)
Odstępstwa od protokołu	0 (0)	1 (1)
Nieprzestrzeganie zaleceń	1 (1)	0 (0)
Utrata z obserwacji	0 (0)	1 (1)



## Aneks 7. Punkty końcowe oceny skuteczności uwzględnione w badaniach

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu</li> <li>zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu,</li> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009,<sup>39</sup> ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS,</li> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o <math>\geq 50\%</math> w porównaniu do wartości początkowej),</li> <li>pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS <math>&lt; 1,3</math>),</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
ABILITY-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 wg EMA 2009<sup>39</sup>;</li> <li>ASAS PR (częściowa remisja ASAS, ang. <i>ASAS partial remission</i>);</li> <li>ASAS5/6;</li> <li>BASDAI (0–10-cm VAS);</li> <li>BASDAI 50;</li> <li>ASDAS;</li> <li>ASDAS CII (ang. <i>ASDAS clinically important improvement</i>) – redukcja ASDAS <math>\geq 1,1</math>;</li> <li>ASDAS MI (ang. <i>ASDAS major improvement</i>) – redukcja ASDAS <math>\geq 2,0</math>;</li> <li>ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) – ASDAS <math>&lt; 1,3</math>;</li> <li>MASES;</li> <li>BASMI (0–10-cm VAS);</li> <li>jakość życia (ang. <i>36-Item Short Form V.2 Health Survey, SF-36</i>);</li> <li>HAQ-S (<i>Health Assessment Questionnaire modified for Spondyloarthropathies</i>);</li> <li>zmiany stanu zapalnego w obrazie MR kręgosłupa (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Haibel 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA 2005.</li> <li>odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2005 r. (definicja pod tabelą).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BASDAI 50;</li> <li>ASAS20 wg EMA 2005;</li> <li>ASAS PR;</li> <li>średnia redukcja pomiaru aktywności choroby;</li> <li>średnia poprawa aktywności fizycznej;</li> <li>średnia poprawa HRQoL (ang. <i>health-related quality of life</i>);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> <li>ASDAS ID (ang. <i>ASDAS inactive disease</i>) - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą (jako zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS) – ASDAS &lt;1,3;</li> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 (domeny zdefiniowane w rekomendacjach EMA z 2009 r. (definicja pod tabelą);</li> <li>BASDAI 50 - odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania osiągnęli 50-procentową poprawę według wskaźnika BASDAI;</li> <li>zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>) na podstawie stężenia białka CRP - ASDAS-CRP;</li> <li>BASDAI (0–10-cm VAS);</li> </ul>
EMBARK		<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena ogólnej aktywności choroby wg pacjenta (0–10 cm VAS);</li> <li>ocena całkowitego bólu pleców (0–10 cm VAS);</li> <li>ocena porannej sztywności (0–10 cm VAS);</li> <li>BASFI (0–10-cm VAS);</li> <li>BASMI (0–10-cm VAS);</li> <li>ocena MASES zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>);</li> <li>zmiana stężenia białka hsCRP;</li> <li>zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 12 tygodniu;</li> <li>zmiana stanu zapalnego w MRI stawów krzyżowo-biodrowych wg SPARCC w 12 tygodniu.;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
GO-AHEAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy w 16. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40, z częściową remisją ASAS,</li> <li>odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o <math>\geq 50\%</math> w porównaniu do wartości początkowej),</li> <li>zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 16 tygodniu,</li> <li>zmiana wyników w skalach BASDAI, ASDAS, BASFI i BASMI w 16. tygodniu,</li> <li>ból pleców (0–10-cm VAS),</li> <li>zmiana stężenia CRP,</li> <li>ocena obrzęku i tkliwości stawów,</li> <li><i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> (MASES),</li> <li>jakość życia,</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

## Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	RAPID-axSpA
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska
Liczebność populacji	325
Czas obserwacji	24 tyg.
Populacja	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej
Porównywane interwencje, n	Certolizumab 200 mg Q2W, n=111 Certolizumab 400 mg Q4W, n=107 Placebo, n=107
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak*
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez UCB Pharma
Analiza ITT	Tak, mITT dla bezpieczeństwa** H: superiority
Hipoteza	Wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami)

\* uzasadnienie liczebności próby dotyczy całej analizowanej populacji w badaniu – chorych ze spondyloartropatią osiową (ZZSK i nr axSpA łącznie) – w przypadku podgrupy chorych z nr axSpA liczba chorych w poszczególnych ramionach jest mniejsza niż wymagane 105 osób w każdym z ramion;

\*\* dla analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w całej populacji chorych z axSpA – ocena innych punktów końcowych, w tych głównych punktów końcowych w subpopulacji chorych z nr-axSpA stanowiła analizę dodatkową; analiza bezpieczeństwa dotyczyła wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.

Badanie	ABILITY-1
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	37 ośrodków, Europa, Australia, Kanada, USA
Liczebność populacji	185
Czas obserwacji	12 tyg.
Populacja	Chorzy z nr-axSpA wykazujący nietolerancję na NLPZ lub nieskutecznie leczeni co najmniej jednym z nich
Porównywane interwencje, n	Adalimumab 40 mg Q2W, n=91 Placebo, n=94
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott
Analiza ITT	Tak, mITT* H: superiority
Hipoteza	Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS40 (20% różnica między grupami)

\* skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, za wyjątkiem siedmiu pacjentów wykluczonych z analizy z powodu stwierdzenia nieprzestrzegania protokołu badania przez badacza w jednym z ośrodków; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie	Haibel 2008
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	2 ośrodki, Niemcy
Liczebność populacji	46
Czas obserwacji	12 tyg.

Certolizumab pegol w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Badanie	Haibel 2008
Populacja	Chorzy z nr-axSpA nieskutecznie leczeni NLPZ
Porównywane interwencje, n	Adalimumab 40 mg Q2W, n=22 Placebo, n=24
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak*
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	H: brak opisu (domyślnie superiority)

\* wymaganą liczebność pacjentów w obu grupach oszacowano na 23, podczas gdy po randomizacji w grupie otrzymującej adalimumab było 22 chorych.

Badanie	EMBARK
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	Bd o liczbie ośrodków, 14 krajów Europy, Azji i Ameryki Płd.
Liczebność populacji	215
Czas obserwacji	12 tyg.
Populacja	Chorzy z nr-axSpA nieskutecznie leczeni NLPZ
Porównywane interwencje, n	Etanercept 50 mg QW + NLPZ, n=106 Placebo + NLPZ, n=109
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Pfizer
Analiza ITT	Tak, mITT*
Hipoteza	H: brak opisu (domyślnie superiority)

\* skuteczność oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i u których oceniono początkową i co najmniej jedną późniejszą wartość danego parametru; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie	GO-AHEAD
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	52 ośrodki, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Grecja, Irlandia, Włochy, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Turcja, UK, USA
Liczebność populacji	198
Czas obserwacji	16 tyg.
Populacja	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej wykazujący nietolerancję na NLPZ lub nieskutecznie leczeni co najmniej jednym z nich
Porównywane interwencje, n	Golimumab 50 mg Q4W, n=98 Placebo, n=100
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Merck & Company
Analiza ITT	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność golimumab niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (26% różnica między grupami)

## Aneks 9. Kryteria rozpoznania ASAS

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według ASAS<sup>2</sup>

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

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

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

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

**b - Cechy spondyloartropatii**

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

## Aneks 10. Metoda Buchera

W celu analizy pośredniej skuteczności certolizumabu w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem korzystano z metody Buchera,<sup>36</sup> wykonując po kolei następujące kroki analizy (przykład dla parametru RR):

1. oszacowanie ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych punktów oceny skuteczności i bezpieczeństwa niezależnie w obu badaniach;
2. oszacowanie różnicy logarytmów ryzyka względnego;
3. oszacowanie wyników RR przy użyciu funkcji eksponentialnej (EXP);
4. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{(1/n_{\text{DAZ}} - 1/N_{\text{DAZ}}) + (1/n_{\text{IMA}} - 1/N_{\text{IMA}})}$$
;
5. oszacowanie błędu standardowego dla poszczególnych logarytmów ryzyka względnego, zgodnie z formułą:  
$$\sqrt{(1/n_{\text{NIL}} - 1/N_{\text{NIL}}) + (1/n_{\text{IMA}} - 1/N_{\text{IMA}})}$$
;
6. oszacowanie błędu standardowego różnicy logarytmów ryzyka względnego jako pierwiastka sumy kwadratów indywidualnych błędów standardowych;

95% przedziały ufności oszacowano przez dodawanie i odejmowanie wartości  $1,96 \cdot SE^4$  od różnicy logarytmów ryzyka względnego, a następnie przekształcenie przy użyciu funkcji EXP.

---

<sup>4</sup> SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

## **Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

### **EMA**

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Europejskiej Agencji do spraw Leków, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cimzia (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: zakażenia bakteryjne, w tym ropnie, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, brodawczak i grypa), zaburzenia eozynofilowe, leukopenia, nudności, bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak drętwienie, mrowienie, pieczenie), nadciśnienie, zapalenie wątroby, w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból, astenia (osłabienie), świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Preparatu Cimzia nie należy stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość na certolizumab pegol lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.<sup>40</sup>

### **EPAR**

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

##### Zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń, w tym również gruźlicy, przed, podczas i po leczeniu produktem Cimzia. Ponieważ wydalanie produktu Cimzia z organizmu może trwać do 5 miesięcy, kontrolę stanu pacjenta należy prowadzić przez cały ten okres.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia u pacjentów z istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi, do czasu opanowania zakażenia.

Należy starannie obserwować pacjentów, u których podczas leczenia produktem Cimzia wystąpi nowe zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie, podawanie produktu Cimzia należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Cimzia u pacjentów z nawracającymi lub oportunistycznymi zakażeniami w wywiadzie lub w przypadkach, które mogą predysponować do zakażeń, w tym podczas jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych.



U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów typowe objawy zakażenia, w tym gorączka, mogą być słabiej wyrażone z przyczyn związanych z chorobą podstawową lub przyjmowanymi lekami.

Dlatego wczesne wykrywanie każdego zakażenia, w szczególności nietypowych obrazów klinicznych ciężkiego zakażenia, ma kluczowe znaczenie w celu zmniejszenia opóźnień w diagnozowaniu i wdrażaniu odpowiedniego leczenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia, opisywano występowanie ciężkich zakażeń, w tym posocznicy i gruźlicy (w tym postaci prosówkowej, rozsianej i pozapłucnej) oraz zakażeń oportunistycznych (np. histoplazmozy, nokardiozy, kandydoz). Niektóre z tych zdarzeń kończyły się zgonem.

### Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania w celu wykrycia zarówno czynnego, jak i utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Badania powinny uwzględniać szczegółowy wywiad lekarski u pacjentów, którzy w przeszłości chorowali na gruźlicę lub mogli być narażeni na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi w przeszłości i (lub) obecnie. U wszystkich pacjentów należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe, np. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Wskazane jest odnotowanie tych badań w Karcie Ostrzegawczej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, szczególnie u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy, przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Cimzia lub należy przerwać leczenie.

W przypadku podejrzenia gruźlicy utajonej („latentnej”), należy zalecić konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu gruźlicy. We wszystkich poniżej opisanych przypadkach, należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia produktem Cimzia.

W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej, przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy zastosować leczenie przeciwgruźlicze zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebiecia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, 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 BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych (np. uporczywego kaszlu, wyniszczenia/utruty masy ciała, stanu podgorączkowego lub apatii) wskazujących na możliwość zakażenia gruźlicą w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Cimzia.

#### Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami wirusa HBV (np. obecność antygenu HBS) i którzy otrzymywali lek z grupy antagonistów TNF, w tym produkt Cimzia. Niektóre przypadki zakończyły się zgonem.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia, pacjentów należy zbadać czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, 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 pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

#### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Potencjalny wpływ leczenia antagonistami TNF na rozwój złośliwych procesów nowotworowych nie jest znany. Należy zachować ostrożność decydując o leczeniu antagonistami TNF pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których rozwinął się proces nowotworowy.

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwego ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia i innych antagonistów TNF, więcej przypadków chłoniaka i innych nowotworów złośliwych rozpoznawano u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi placebo. W okresie postmarketingowym opisywano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistą TNF. Wyjściowe ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co utrudnia ocenę ryzyka.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia u pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których kontynuowano leczenie po wystąpieniu nowotworu złośliwego.

#### Raki skóry

U pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkela. Zalecane jest przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry.

#### Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży

U dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia w wieku  $\leq 18$  lat), po wprowadzeniu produktów do obrotu zgłaszano występowanie nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach śmiertelnych. Około połowę zgłoszonych przypadków nowotworów stanowiły chłoniaki. Pozostałe zgłoszenia dotyczyły różnych innych nowotworów, w tym rzadkich nowotworów złośliwych zazwyczaj związanych z immunosupresją. Nie można wykluczyć wystąpienia nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych za pomocą antagonistów TNF.

Podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych antagonistami TNF zgłaszano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL). Ten rzadki chłoniak z komórek T ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj prowadzi do zgonu. Większość przypadków zgłaszanych w związku ze stosowaniem antagonistów TNF miało miejsce u nastolatków i młodych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prawie wszyscy z tych pacjentów jednocześnie z antagonistą TNF przyjmowali także leki immunosupresyjne, azatioprynę i (lub) 6-merkaptopurynę, w czasie rozpoznania lub wcześniej. U pacjentów leczonych produktem Cimzia nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

---

### Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie innego produktu z grupy antagonistów TNF, infliksymabu, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia tytoniu.

### Zastoinowa niewydolność serca

Produkt Cimzia jest przeciwwskazany w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności serca. W badaniu klinicznym dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Opisywano również przypadki zastoinowej niewydolności serca u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt Cimzia. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II według NYHA). Leczenie produktem Cimzia należy przerwać u pacjentów, u których występują nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub nasilenie istniejących objawów.

### Reakcje hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku z zastosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Cimzia opisywano działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. leukopenia, pancytopenia, małopłytkowość). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Cimzia należy zalecić natychmiastową konsultację lekarską w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Cimzia.

### Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF wiązało się w rzadkich przypadkach z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) zmian radiologicznych w przebiegu chorób demielinizacyjnych, w tym stwardnienia rozsianego. Przed rozpoczęciem podawania produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi o charakterze demielinizacyjnym, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły, należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem antagonistą TNF. U pacjentów leczonych produktem Cimzia donoszono o rzadkich

przypadkach zaburzeń neurologicznych, w tym o napadach padaczkowych, zapaleniu nerwów lub neuropatii obwodowej.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu produktu Cimzia rzadko opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z tych reakcji występowały po pierwszym podaniu produktu Cimzia. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Cimzia i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dane dotyczące stosowania produktu Cimzia u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości na inny lek z grupy antagonistów TNF są niewystarczające, dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

#### Immunosupresja

Ponieważ czynnik martwicy nowotworów (TNF) jest mediatorem zapalenia i modulatorem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, antagoniści TNF, w tym również produkt Cimzia, mogą działać immunosupresyjnie i wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i złośliwymi procesami nowotworowymi.

#### Autoimmunizacja

Leczenie produktem Cimzia może powodować wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ang. antinuclear antibodies - ANA) i w rzadkich przypadkach rozwój zespołu toczniopodobnego. Wpływ długotrwałego stosowania produktu Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych nie jest znany. Jeśli w wyniku stosowania produktu Cimzia u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, leczenie musi zostać przerwane. Nie przeprowadzono badań produktu Cimzia w populacji chorych na toczeń.

#### Szczepienia

Pacjenci stosujący produkt Cimzia mogą stosować szczepionki, za wyjątkiem szczepionek żywych. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe szczepionki lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Podczas leczenia produktem Cimzia nie należy stosować szczepionek żywych.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stwierdzono podobną odpowiedź w wytwarzaniu przeciwciał między grupą otrzymującą produkt Cimzia a grupą otrzymującą placebo, gdy szczepionkę polisacharydową przeciwko pneumokokom i szczepionkę przeciwko grypie podawano jednocześnie z produktem Cimzia. U pacjentów otrzymujących produkt Cimzia i jednocześnie metotreksat wystąpiła słabsza odpowiedź humoralna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko produkt Cimzia. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tej obserwacji.

---

### Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą 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 antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

### Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Cimzia jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić 14-dniowy okres półtrwania certolizumabu pegol. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Cimzia należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie.

### Czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time - APTT)

Stwierdzono, że leczenie produktem Cimzia wpływa na wyniki niektórych testów układu krzepnięcia. Cimzia może powodować fałszywie zawyżone wartości w teście czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) u pacjentów bez zaburzeń krzepnięcia. Zjawisko to obserwowano w przypadku zastosowania zautomatyzowanych testów PTT-Lupus Anticoagulant (LA) i Standard Target Activated Partial Thromboplastin time (STA-PTT) firmy Diagnostica Stago oraz testów HemosIL APTT-SP (ciekły) i HemosIL z krzemionką liofilizowaną firmy Instrumentation Laboratories. Możliwy jest wpływ na wyniki innych metod oznaczania APTT. Brak dowodów potwierdzających wpływ produktu Cimzia na proces krzepnięcia *in vivo*. Należy to uwzględnić podczas interpretacji nieprawidłowych wyników badań układu krzepnięcia u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. Nie obserwowano wpływu na oznaczenia w testach czasu trombinowego (TT) i protrombinowego (PT).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, w porównaniu z pacjentami młodszymi, ryzyko zakażeń było znacznie zwiększone, chociaż doświadczenia w tym zakresie są ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując produkt Cimzia u osób w podeszłym wieku i zwrócić szczególną uwagę na możliwość występowania zakażeń.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych nie wykazała wpływu jednoczesnego leczenia metotreksatem, kortykosteroidami, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i lekami przeciwbólowymi na farmakokinetykę certolizumabu pegol.

Nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą oraz abataceptem.

Jednoczesne stosowanie produktu Cimzia i metotreksatu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu. W analizie porównawczej badań, farmakokinetyka certolizumabu pegol była podobna do obserwowanej wcześniej u osób zdrowych.

#### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki produktu Cimzia.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach z zastosowaniem szczurzego przeciwciała przeciw TNF $\alpha$  nie wykazały wpływu na płodność lub uszkodzenia płodu. Jednak dane te są niewystarczające do oceny toksycznego wpływu na reprodukcję u ludzi. Z uwagi na hamujący wpływ na TNF $\alpha$ , podawanie produktu Cimzia w czasie ciąży może zaburzać prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Cimzia u kobiet w ciąży.

Badania przedkliniczne wskazują na mały lub znikomy poziom transportu łożyskowego certolizumabu pegol (brak fragmentu Fc). Ograniczone dane kliniczne wskazują na niski poziom certolizumabu pegol w osoczu niemowląt urodzonych przez leczone nim kobiety. Z tego względu te dzieci mogą być obciążone zwiększonym ryzykiem zakażeń. Nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom, które w okresie życia płodowego były narażone na kontakt z certolizumabem pegol przed upływem minimum 5 miesięcy od ostatniego podania produktu Cimzia matce podczas ciąży.

Brak wystarczających danych dotyczących wydzielania certolizumabu pegol do mleka kobiecego lub zwierzęcego. Biorąc pod uwagę, że immunoglobuliny są wydzielane do mleka kobiecego, nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt karmionych piersią. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem Cimzia należy podjąć po przeanalizowaniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Cimzia dla matki.

U gryzoni obserwowano wpływ na parametry oceny ruchliwości plemników oraz tendencję do zmniejszenia liczby plemników bez widocznego wpływu na płodność.

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ produktu Cimzia na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnice podano jedną dawkę 400 mg produktu Cimzia lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji

nie zaobserwowano wpływu produktu Cimzia na parametry jakości nasienia względem placebo.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cimzia może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu Cimzia mogą wystąpić zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia obwodowego, zaburzenia widzenia i uczucie zmęczenia).

### **Działania niepożądane**

#### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (AS001) trwającym przez 30 miesięcy. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących produkt Cimzia był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla produktu Cimzia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano 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). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym



		brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merckela*
	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autooprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
	Rzadko	
	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia, szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	
	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
Zaburzenia serca	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
	Często	nadciśnienie tętnicze
	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)
Zaburzenia naczyniowe		
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg

piersiowej i śródpiersia	Rzadko	oddechowych, kaszel
	Często	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc nudności
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt 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
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
	Często	wysypka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt 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
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących produkt Cimzia nie jest znana.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermię.

### Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo.

Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przełyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku.

### Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121 nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadki chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat. Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszczykowym zapaleniu stawów.

### Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. anti- double-stranded DNA – anti-dsDNA) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną

placebo, jak i w badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadku zespołu toczeniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

#### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwiak, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

#### Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **Przedawkowanie**

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

## URPL

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

## FDA

3 listopada 2011<sup>41</sup>, roku FDA informowała pracowników służby zdrowia, żeby zachowali czujność w przypadku wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych blokerami TNF i zaobserwowane przypadki nowotworów zgłaszali do programu FDA MedWatch lub do producenta. Pracownicy służby zdrowia mogą być proszeni przez FDA lub producenta o dodatkowe kliniczne oraz diagnostyczne informacje odnoszące się do przypadków nowotworów złośliwych. Informacje mogą obejmować:

- charakterystykę pacjenta (wiek, płeć);
- czynniki ryzyka choroby nowotworowej;
- narażenie na inne immunosupresyjne produkty lub produkty niosące ryzyko wystąpienia nowotworu;
- wskazanie do leczenia blokerami TNF;
- ekspozycję na blokery TNF (czas, dawka);
- rozpoznanie raka (data diagnozy, stadium);
- wyniki biopsji;
- rezultaty złośliwości (zabiegi).

W komunikacie z dnia 07.09.2011<sup>42</sup> roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- pacjenci leczeni blokerami TNF $\alpha$  mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zakażeń z udziałem wielu narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu z powodu bakterii, mykobakterii, grzybów, wirusów, pasożytów i innych patogenów oportunistycznych;
- dla całej klasy blokerów TNF $\alpha$  patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella* zostały dodane do ramki z ostrzeżeniami;
- w grupie pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów narażonych na wystąpienie zakażenia, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania blokerów TNF $\alpha$ ;
- pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia;

- przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF $\alpha$  oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjent powinien być oceniany pod kątem czynnej gruźlicy oraz przebadany na obecność infekcji utajonej;
- w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń;
- empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej;
- pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać działania niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF $\alpha$  do programu FDA MedWatch.

W komunikacie z dnia 18.04.2014<sup>43</sup> oraz w komunikacie z dnia 14.04.2014<sup>44</sup> roku FDA zalecała pracownikom służby zdrowia, żeby:

- dyskutowali z pacjentami oraz ich opiekunami na temat zwiększonego ryzyka zachorowania na HSTCL, zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych, z uwzględnieniem ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny i innych leków immunosupresyjnych;
- edukowali pacjentów oraz ich opiekunów na temat oznak i objawów nowotworów, takich jak HSTCL tak, aby byli ich oni świadomi i mogli poddać się ich ocenie i leczeniu. Objawy mogą obejmować powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, bóle brzucha, utrzymującą się gorączkę, nocne poty i utratę masy ciała;
- monitorowali powstawanie nowotworów u pacjentów leczonych blokerami TNF, azatiopryną, i / lub merkaptopuryną;
- byli świadomi, że osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka niż populacja ogólna USA. W związku z tym, w powyżej wymienionych subpopulacjach pacjentów, może okazać się trudne do zmierzenia zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów w wyniku stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny;
- zgłaszali niekorzystne zdarzenia niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF $\alpha$  azatiopryny, i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch.

W komunikacie z dnia 04.08.2009<sup>45</sup> oprócz informacji wymienionych powyżej dodatkowo informowano pracowników służby zdrowia odnośnie:

- możliwości pojawienia się lub nasilenia łuszczycy w trakcie leczenia blokerami TNF oraz proszono ich, aby informowali pacjentów oraz ich opiekunów na temat objawów łuszczycy.

W komunikacie z dnia 04.09.2008 roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- blokery TNF są lekami immunosupresyjnymi. Pacjenci przyjmujący blokery TNF, są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, drożdżyca, aspergiloza, kandydoza, i inne zakażenia oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic;
- pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygenu i miana przeciwciał w surowicy;
- w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych.<sup>46</sup>

W listopadzie 2012 roku amerykańska agencja Food and Drug Administration wydała informację dotyczącą bezpieczeństwa preparatu certolizumabu wskazującą na zwiększone ryzyko występowania **nowotworów skóry** i zalecającą okresowe badanie skóry u wszystkich pacjentów przyjmujących certolizumab, a w szczególności tych z czynnikami ryzyka nowotworów skóry.<sup>47</sup>

W październiku 2012 FDA wskazała w wydanym komunikacie na fakt, iż stosowanie blokerów TNF, w tym preparatu Cimzia, jest związane z **reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)** u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach reaktywacja HBV występująca w czasie terapii blokerami TNF była krytyczna. Większość tego typu zdarzeń wystąpiła u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki hamujące układ odpornościowy, co również może przyczynić

się do reaktywacji HBV. Należy zbadać pacjentów na obecność zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali pozytywny wynik testu na zakażenie HBV, zalecana jest konsultacja z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV terapią przeciwwirusową w połączeniu z leczeniem blokerem TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. Pacjenci, którzy są nosicielami wirusa HBV i wymagają leczenia preparatem Cimzia powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia HBV w czasie trwania całej terapii i przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii. W przypadku pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy przerwać leczenie preparatem Cimzia i rozpocząć skuteczne leczenie przeciwwirusowe oraz właściwe leczenie wspomagające. Bezpieczeństwo wznowienia terapii lekiem blokującym TNF po kontrolowanej reaktywacji HBV nie jest znane. Dlatego należy dobrze rozważyć wznowienie podawania preparatu Cimzia w tej sytuacji oraz uważnie monitorować pacjentów.<sup>47</sup>

W kwietniu 2009 roku Agencja wydała ostrzeżenie na temat ryzyka **poważnych infekcji** w przypadku preparatu Cimzia do wstrzykiwań. Wg FDA, pacjenci leczeni preparatem Cimzia mają zwiększone ryzyko rozwinięcia poważnych infekcji obejmujących różne układy narządów oraz miejsca, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. Pacjenci leczeni preparatem Cimzia mogą otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem żywych lub żywych atenuowanych. Nie są dostępne dane na temat odpowiedzi na żywe szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia.<sup>48</sup>

Ponadto, w listopadzie 2009 roku FDA ogłosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF odnotowano **nowotwory złośliwe**, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.<sup>49</sup>

## Inne

### Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa adalimumabu pod względem występowania **neuroendokrynnego raka skóry**, w którym autorzy odwołują się



również do danych dotyczących certolizumabu pegol. Wskazują, że w dniu 10 stycznia 2012 roku w bazie Uppsala Monitoring Centre WHO odnaleziono jeden raport dotyczący przypadku neuroendokrynnego raka skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 7 raportów dla adalimumabu, 14 dla etanerceptu, 10 dla infliksymabu i 0 dla golimumabu). Na dzień 23 listopada 2011 roku w bazie Eudravigilance odnaleziono 2 raporty dotyczące przypadków neuroendokrynnego raka skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 8 raportów dla adalimumabu, 12 dla etanerceptu, 18 dla infliksymabu i 0 dla golimumabu).<sup>50</sup>

### **MHRA**

W Wielkiej Brytanii stosuje się następujące inhibitory TNF- $\alpha$ : adalimumab, certolizumab, etanercept i infliksymab. Zgodnie informacjami zawartymi na stronie internetowej MHRA, z kwietnia 2014 roku, inhibitory TNF- $\alpha$  zwiększają wrażliwość na choroby zakaźne, w tym gruźlicę oraz zwiększają ryzyko reaktywacji utajonej gruźlicy. Zwiększone ryzyko gruźlicy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa zostało potwierdzone w dużych badaniach obserwacyjnych. W jednym z ostatnich przypadków pacjent stosujący inhibitory TNF- $\alpha$  zmarł z powodu gruźlicy, która nie została rozpoznana.<sup>51</sup>

### **DrugLib**

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.<sup>52</sup>

### **Gezondheidsraad**

Na stronie internetowej holenderskiej Gezondheidsraad nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa preparatu certolizumabu pegol.<sup>53</sup>

### **European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports**

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 7 558 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem certolizumabu (do maja 2016 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.<sup>54</sup>

## Aneks 12. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.3 Epidemiologia	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory Aneks 13 Opis	1.3.1 – uzasadnienie wyboru komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodologię przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
4	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Badania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<p>6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:</p> <p>zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,</p> <p>zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?</p>	<p>2, 3, 4</p> <p>2, 3, 4</p>	<p>Tak</p> <p>Tak</p>
<p>7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p> <p>porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,</p> <p>wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,</p> <p>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,</p> <p>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,</p>	<p>2 Cel pracy</p> <p>5 Analiza wyników badań pierwotnych</p> <p>Aneks 2</p> <p>Aneks 1</p> <p>4 Wyniki</p> <p>4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych</p> <p>Aneks 3</p>	<p>Tak</p> <p>Prace włączone do opracowania</p> <p>Strategia przeszukiwania baz danych</p> <p>W rozdziale 4 na diagramie QUOROM przedstawiono liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3</p>
<p>7 charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,</li> </ul> <p>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,</p> <p>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,</p>	<p>Aneks 8</p> <p>Aneks 4</p> <p>Aneks 8</p>	<p>Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority</p> <p>W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach</p> <p>Randomizacja</p>

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
9	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## Aneks 13. Opis technologii opcjonalnych – inne inhibitory TNF-alfa zarejestrowane we wskazaniu nr-AxSpA

We wskazaniu nr-axSpA zarejestrowana są następujące inhibitory TNF-alfa:

- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab

Żadna z wymienionych substancji nie jest w Polsce refundwana we wskazaniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

### Adalimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	adalimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB04)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Abbott Laboratories Ltd. Queenborough Kent ME11 5EL United Kingdom
Data dopuszczenia do obrotu w UE	8.09.2003

### Mechanizm działania<sup>5</sup>

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Konfekcjonowany jest jako przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w fiolkach. Każda fiołka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję 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. Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia

<sup>5</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy, które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

### **Wskazania rejestracyjne leku**

#### osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

#### Pozostałe wskazania rejestracyjne adalimumabu:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- łuszczykowe zapalenie stawów;
- łuszczyca;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest stosowany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i z łuszcycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

## Etanercept

<b>Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)</b>	etanercept
<b>Opatentowane nazwy handlowe</b>	Enbrel®
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	inhibitory TNF- $\alpha$ (L04AB01)
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire, SL6 0PH, UK
<b>Data dopuszczenia do obrotu w UE</b>	3.02.2000

### Mechanizm działania<sup>6</sup>

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Enbrel jest konfekcjonowany jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem. Każda fiolka produktu zawiera 25 lub 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH2 i CH3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego zdolność do neutralizowania

<sup>6</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

zależnego od TNF $\alpha$ , hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi  $1,7 \times 10^6$  jednostek/mg.

### Wskazania rejestracyjne leku

#### Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych:

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

#### Pozostałe wskazania rejestracyjne etanerceptu:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczycy zwykła (plackowata);
- łuszczycy zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.

### Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu. Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

### Golimumab

Nieopatentowana nazwa  
międzynarodowa (INN)

golimumab



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

### Mechanizm działania<sup>7</sup>

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

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ), zapobiegając wiązaniu się TNF- $\alpha$  z jego receptorami. Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF- $\alpha$  ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach *in vitro*, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab. Obserwowano poprawę w stężeniu białka C reaktywnego relatywnie do grupy placebo i grupy leczonej produktem Simponi®, powodującą znaczące zmniejszenie w porównaniu do wartości wyjściowych stężeń interleukiny 6 (IL-6), cząsteczek ICAM-1, metaloproteinazy (MMP)-3 oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (VEGF) w porównaniu z leczeniem kontrolnym. Dodatkowo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa zmniejszyło się stężenie TNF- $\alpha$ , oraz u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów zmniejszyło się stężenie interleukiny 8 (IL-8). Zmiany te obserwowano przy pierwszej ocenie (4. tydzień) po podaniu początkowej dawki produktu Simponi® i utrzymywały się do 24. tygodnia włącznie.

### Wskazania rejestracyjne leku

#### Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

<sup>7</sup> Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Pozostałe wskazania rejestracyjne golimumabu:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- łuszczykowe zapalenie stawów.

### **Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

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

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

## Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne ASAS/EULAR.....	21
Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji stosowanych w leczeniu nr-axSpA.....	24
Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	29
Tabela 4. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	37
Tabela 5. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	40
Tabela 6. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.....	42
Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.....	58
Tabela 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	61
Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	61
Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	61
Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	63
Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	63
Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	63
Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	65
Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	65
Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	65
Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	67
Tabela 18. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	67
Tabela 19. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS 5/6 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	67
Tabela 20. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	69
Tabela 21. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	69
Tabela 22. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	69
Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	71
Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	71

---

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	71
Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	73
Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	73
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS MI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	73
Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	75
Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	75
Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	75
Tabela 32. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	77
Tabela 33. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	77
Tabela 34. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	77
Tabela 35. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	78
Tabela 36. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	78
Tabela 37. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	78
Tabela 38. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	80
Tabela 39. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	80
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	80
Tabela 41. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	81
Tabela 42. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	81
Tabela 43. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	81
Tabela 44. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	83
Tabela 45. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	83
Tabela 46. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	83
Tabela 47. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs adalimumab.....	84

---

Tabela 48. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs adalimumab.....	84
Tabela 49. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs adalimumab.....	84
Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	87
Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	87
Tabela 52. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	87
Tabela 53. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	89
Tabela 54. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	89
Tabela 55. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	89
Tabela 56. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	91
Tabela 57. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	91
Tabela 58. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	91
Tabela 59. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	93
Tabela 60. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	93
Tabela 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASDAS ID w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	93
Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	95
Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	95
Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	95
Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	97
Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	97
Tabela 67. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	97
Tabela 68. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept.....	98
Tabela 69. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept.....	98
Tabela 70. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept.....	98

---

Tabela 71. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept. ....	100
Tabela 72. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept. ....	100
Tabela 73. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept. ....	100
Tabela 74. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs etanercept. ....	102
Tabela 75. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs etanercept. ....	102
Tabela 76. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs etanercept. ....	102
Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	105
Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	105
Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab. ....	105
Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	107
Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	107
Tabela 82. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab. ....	107
Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	109
Tabela 84. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	109
Tabela 85. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS PR w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab. ....	109
Tabela 86. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	111
Tabela 87. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	111
Tabela 88. Wynik końcowy w skali ASDAS w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab. ....	111
Tabela 89. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	113
Tabela 90. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	113
Tabela 91. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab. ....	113
Tabela 92. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab. ....	115
Tabela 93. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab. ....	115

---

Tabela 94. Wynik końcowy w skali BASDAI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.....	115
Tabela 95. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.....	117
Tabela 96. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.....	117
Tabela 97. Wynik końcowy w skali BASMI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.....	117
Tabela 98. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 mg vs golimumab.....	119
Tabela 99. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 400 mg vs golimumab.....	119
Tabela 100. Wynik końcowy w skali BASFI w 12. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs golimumab.....	119
Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs adalimumab.....	124
Tabela 102. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs adalimumab.....	124
Tabela 103. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs adalimumab.....	125
Tabela 104. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs etanercept.....	126
Tabela 105. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs etanercept.....	127
Tabela 106. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs etanercept.....	127
Tabela 107. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs golimumab.....	128
Tabela 108. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs golimumab.....	128
Tabela 109. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs golimumab.....	129
Tabela 110. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.....	133
Tabela 111. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.....	133
Tabela 112. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne i wtórne, 25.05.2016.....	134
Tabela 113. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne, 31.05.2016.....	134
Tabela 114. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne, 31.05.2016.....	135
Tabela 115. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne, 31.05.2016.....	136

## Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania – diagram QUOROM.....	53
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUOROM. ....	54
Rysunek 3. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z adalimumabem poprzez wspólną referencję – placebo. ....	59
Rysunek 4. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z etanerceptem poprzez wspólną referencję – placebo. ....	86
Rysunek 5. Schemat porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem poprzez wspólną referencję – placebo. ....	104
Rysunek 6. Selekcja opracowań włączonych do porównania pośredniego – diagram QUOROM.....	137



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgocem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- <sup>2</sup> Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Özgocem S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- <sup>3</sup> Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- <sup>4</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- <sup>5</sup> Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000–1008.
- <sup>6</sup> Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- <sup>7</sup> Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23 (2):61-6.
- <sup>8</sup> Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17 (4):400-5.
- <sup>9</sup> Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38 (11):1547-54.
- <sup>10</sup> Reveille JD and Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-436.
- <sup>11</sup> Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in united states rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306.
- <sup>12</sup> Advisory Committee Briefing Document. HUMIRA® (adalimumab) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

- <sup>13</sup> Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1998-2001.
- <sup>14</sup> Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.
- <sup>15</sup> Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1983 Feb;26 (2):186-90.
- <sup>16</sup> Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:333-8.
- <sup>17</sup> Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- <sup>18</sup> Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2009. Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aneks nr 27 do Zarządzenia 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku.
- <sup>19</sup> Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65 (3):316-20.
- <sup>20</sup> Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004800.
- <sup>21</sup> Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004524.
- <sup>22</sup> Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs.* 2005;65 (15):2111-27.
- <sup>23</sup> Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med.* 2005 Jun;118 (6):592-603.
- <sup>24</sup> NICE. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. NICE technology appraisal guidance [TA383] Published date: 01 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383/resources/tnfalphabetalpha-inhibitors-for-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-82602848027077> [dostęp: 24.06.2016 r.]
- <sup>25</sup> Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197
- <sup>26</sup> ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis. <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf>

- <sup>27</sup> British Society of Rheumatology. BSR Guideline for Prescribing TNF $\alpha$  Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. Lipiec 2005
- <sup>28</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M45, M46.8). Analiza weryfikacyjna. 29 stycznia 2015.
- <sup>29</sup> Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.
- <sup>30</sup> Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:271-3.
- <sup>31</sup> AOTMiT. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.1. Warszawa, 14 marca 2016 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/065/AW/065\\_AW\\_1\\_OT\\_4351\\_6\\_Humira\\_SpA\\_2016.04.14.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AW/065_AW_1_OT_4351_6_Humira_SpA_2016.04.14.pdf) [dostęp: 24.06.2016 r.]
- <sup>32</sup> AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 kwiecień 2016 r. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/065/AWA/065\\_AWA\\_OT\\_4351\\_6\\_2016\\_Humira\\_SpA\\_2016.04.15.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AWA/065_AWA_OT_4351_6_2016_Humira_SpA_2016.04.15.pdf) [dostęp: 24.06.2016 r.]
- <sup>33</sup> ASAS, Assessment of SpondyloArthritis. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01> [dostęp: 28.10.2014 r.]
- <sup>34</sup> ASAS. <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01> [stan na: 7.11.2014 r.].
- <sup>35</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2012.
- <sup>36</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
- <sup>37</sup> Zochling J, Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), 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), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58.

<sup>38</sup> Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis ( part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6.

<sup>39</sup> European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. London; April 23, 2009.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003424.pdf) [stan na 27.10.2014 r.].

<sup>40</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human\\_med\\_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>41</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>42</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>43</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>44</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>45</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>46</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> [dostęp: 19.05.2016]

<sup>47</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>

<sup>48</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>

<sup>49</sup> <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194120.htm>

<sup>50</sup> [http://www.lareb.nl/Signalen/KWB\\_2012\\_1\\_adalim](http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_1_adalim)

<sup>51</sup> <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> [dostęp: 27.06.2016 r.]

<sup>52</sup> <http://www.druglib.com/> [dostęp: 27.06.2016 r.]

<sup>53</sup> <https://www.gezondheidsraad.nl/> [dostęp: 27.06.2016 r.]

<sup>54</sup> <http://www.adrreports.eu/pl/> [dostęp: 27.06.2016 r.]