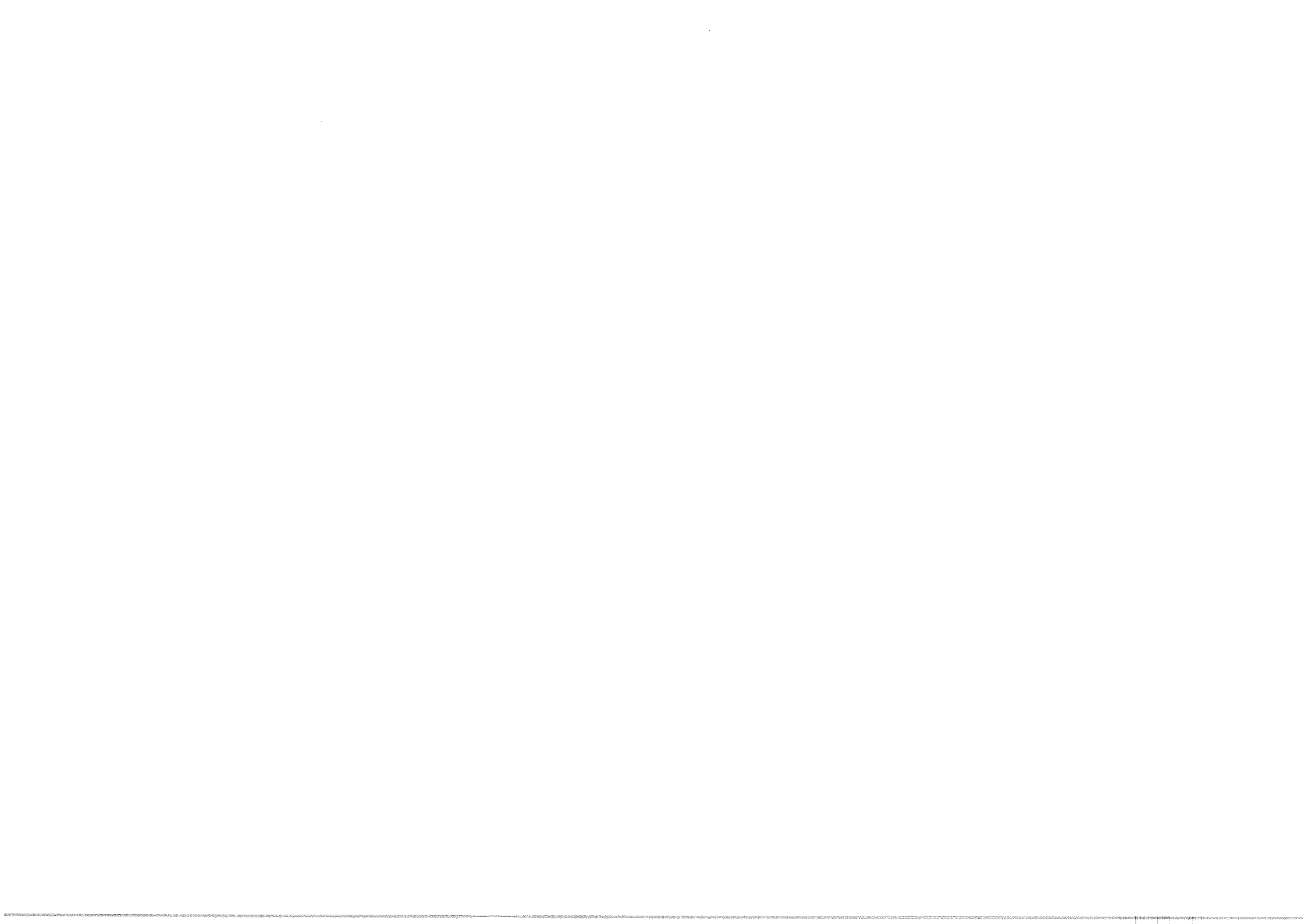


Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
Październik 2015



Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED]: wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa, edycja dokumentu
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza ilościowa, synteza jakościowa.
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34

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

Spis treści	4
Skróty i akronimy	11
Streszczenie	13
1 Analiza problemu decyzyjnego	18
1.1 Populacja	18
1.1.1 Definicja jednostki chorobowej	18
1.1.2 Epidemiologia	18
1.1.3 Etiologia i patogenezę	19
1.1.4 Obraz kliniczny	19
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka	20
1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie	21
1.1.7 Leczenie	21
1.1.7.1 Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów	22
1.1.7.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	27
1.1.7.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	27
1.1.7.2.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	27
1.1.7.2.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	28
1.1.7.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych	31
1.1.8 Inhibitory TNF- α	33
1.2 Interwencja	34
1.2.1 Cimzia® (Certolizumab pegol)	34
1.3 Komparatory	37
1.3.1 Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym w Polsce	37
1.3.2 Uzasadnienie doboru komparatorów	37
1.3.3 Adalimumab	38
1.3.4 Etanercept	40
1.3.5 Infliksymab	42

1.3.6	Golimumab	44
1.4	Oceniane punkty końcowe	46
2	Cel pracy	50
3	Metodyka	51
3.1	Strategia analizy badań.....	51
3.2	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	51
3.2.1	Strategia.....	51
3.2.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	52
3.2.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	53
3.2.4	Strategia ekstrakcji danych.....	54
3.2.5	Ocena jakości badań klinicznych	54
3.2.6	Skuteczność leczenia	54
3.2.7	Bezpieczeństwo leczenia.....	55
4	Wyniki przeglądu systematycznego	56
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	56
4.2	Opracowania wtórne	59
4.3	Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych.....	64
4.3.1	Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad	64
5	Analiza wyników badań pierwotnych.....	68
5.1	Certolizumab vs placebo	68
5.1.1	Skuteczność.....	68
5.1.1.1	Odpowiedź ACR20	69
5.1.1.2	Odpowiedź ACR50	70
5.1.1.3	Odpowiedź ACR70	71
5.1.1.4	Odpowiedź PsARC	72
5.1.1.5	Odpowiedź PASI50	73
5.1.1.6	Odpowiedź PASI75	73
5.1.1.7	Odpowiedź PASI90	74
5.1.1.8	Komponenty odpowiedzi ACR	75
5.1.1.9	Jakość życia.....	77

5.1.2	Bezpieczeństwo	79
5.2	Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego	81
5.2.1	Adalimumab vs placebo.....	81
5.2.1.1	Skuteczność	81
5.2.1.1.1	Odpowiedź ACR20.....	82
5.2.1.1.2	Odpowiedź ACR50	83
5.2.1.1.3	Odpowiedź ACR70	84
5.2.1.1.4	Odpowiedź PsARC	85
5.2.1.1.5	Odpowiedź PASI50	86
5.2.1.1.6	Odpowiedź PASI75	86
5.2.1.1.7	Odpowiedź PASI90	87
5.2.1.1.8	Komponenty odpowiedzi ACR.....	88
5.2.1.1.9	Jakość życia.....	90
5.2.1.2	Bezpieczeństwo	92
5.2.2	Etanercept vs placebo	93
5.2.2.1	Skuteczność	93
5.2.2.1.1	Odpowiedź ACR20.....	93
5.2.2.1.2	Odpowiedź ACR50	94
5.2.2.1.3	Odpowiedź ACR70.....	95
5.2.2.1.4	Odpowiedź PsARC	96
5.2.2.1.5	Odpowiedź PASI50	97
5.2.2.1.6	Odpowiedź PASI75	98
5.2.2.1.7	Komponenty odpowiedzi ACR.....	98
5.2.2.2	Bezpieczeństwo	99
5.2.3	Inflixymab vs placebo	100
5.2.3.1	Skuteczność	100
5.2.3.1.1	Odpowiedź ACR20.....	101
5.2.3.1.2	Odpowiedź ACR50.....	102
5.2.3.1.3	Odpowiedź ACR70	103
5.2.3.1.4	Odpowiedź PsARC	104
5.2.3.1.5	Odpowiedź PASI50	105

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

5.2.3.1.6	Odpowiedź PASI75	106
5.2.3.1.7	Odpowiedź PASI90	107
5.2.3.1.8	Komponenty odpowiedzi ACR.....	108
5.2.3.1.9	Jakość życia.....	111
5.2.3.2	Bezpieczeństwo	112
5.2.4	Golimumab vs placebo	113
5.2.4.1	Skuteczność	113
5.2.4.1.1	Odpowiedź ACR20.....	113
5.2.4.1.2	Odpowiedź ACR50.....	114
5.2.4.1.3	Odpowiedź ACR70.....	115
5.2.4.1.4	Odpowiedź PsARC	115
5.2.4.1.5	Odpowiedź PASI50	116
5.2.4.1.6	Odpowiedź PASI75	117
5.2.4.1.7	Odpowiedź PASI90	117
5.2.4.1.8	Komponenty odpowiedzi ACR.....	118
5.2.4.1.9	Jakość życia.....	119
5.2.4.2	Bezpieczeństwo	120
5.3	Certolizumab vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	121
5.3.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	121
5.3.2	Skuteczność.....	122
5.3.2.1	Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.Odpowiedź ACR20.....	123
5.3.2.2	Odpowiedź ACR50	123
5.3.2.3	Odpowiedź ACR70	124
5.3.2.4	Odpowiedź PsARC	125
5.3.2.5	Odpowiedź PASI50	126
5.3.2.6	Odpowiedź PASI75	127
5.3.2.7	Odpowiedź PASI90	128
5.3.2.8	Komponenty odpowiedzi ACR.....	129
5.3.2.9	Jakość życia.....	130
5.4	Certolizumab vs etanercept – porównanie pośrednie	131

5.4.1 Ocena heterogeniczności populacji.....	132
5.4.2 Skuteczność.....	133
5.4.2.1 Odpowiedź ACR20.....	133
5.4.2.2 Odpowiedź ACR50.....	134
5.4.2.3 Odpowiedź ACR70.....	135
5.4.2.4 Odpowiedź PsARC.....	136
5.4.2.5 Odpowiedź PASI50.....	137
5.4.2.6 Odpowiedź PASI75.....	138
5.4.2.7 Zmiana wartości HAQ-DI.....	138
5.5 Certolizumab vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	139
5.5.1 Ocena heterogeniczności populacji.....	139
5.5.2 Skuteczność.....	141
5.5.2.1 Odpowiedź ACR20.....	141
5.5.2.2 Odpowiedź ACR50.....	142
5.5.2.3 Odpowiedź ACR70.....	143
5.5.2.4 Odpowiedź PsARC.....	144
5.5.2.5 Odpowiedź PASI50.....	145
5.5.2.6 Odpowiedź PASI75.....	146
5.5.2.7 Odpowiedź PASI90.....	147
5.5.2.8 Komponenty odpowiedzi ACR.....	148
5.5.2.9 Jakość życia.....	149
5.6 Certolizumab vs golimumab – porównanie pośrednie.....	150
5.6.1 Ocena heterogeniczności populacji.....	151
5.6.2 Skuteczność.....	152
5.6.2.1 Odpowiedź ACR20.....	152
5.6.2.2 Odpowiedź ACR50.....	153
5.6.2.3 Odpowiedź ACR70.....	154
5.6.2.4 Odpowiedź PsARC.....	155
5.6.2.5 Odpowiedź PASI50.....	156
5.6.2.6 Odpowiedź PASI75.....	157
5.6.2.7 Odpowiedź PASI90.....	158

5.6.2.8	Zmiana wartości HAQ-DI	159
5.6.2.9	Jakość życia.....	160
6	Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa	162
6.1.1	Profil bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α w oparciu o działania niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych.....	162
7	Analiza efektywności praktycznej.....	172
8	Dyskusja i ograniczenia.....	173
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	173
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	178
8.3	Wyniki innych analiz	179
8.4	Siła dowodów	180
9	Podsumowanie i wnioski.....	182
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		185
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		188
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....		193
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach		196
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne		197
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania		200
Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach.....		202
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....		204
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....		207
Aneks 10. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych		209
Aneks 11. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.....		215
Aneks 12. Bezpieczeństwo leczenia - porównania bezpośrednie		217
	Certolizumab vs placebo	217
	Adalimumab vs placebo	219
	Etanercept vs placebo	221

Inflixymab vs placebo	223
Golimumab vs placebo.....	224
Aneks 13. Ryzyko związane ze stosowaniem certolizumabu w oparciu o Development Safety Update Report Number 5 (PSUR).....	226
Aneks 14. Work Productivity Survey (WPS)	228
Aneks 15. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol.....	232
Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	236
Spis tabel.....	239
Spis rycin	246
Piśmiennictwo	248

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GKS	glikokortykosteroidy
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	metotreksat
N/A	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OB (ESR)	szybkość opadania krwinek
p	poziom istotności statystycznej
PLA	placebo
poz.	pozytywna
PP	analiza zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
PsA	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SSZ	sulfasalazyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Analiza problemu

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (kontrolowane badania kliniczne). Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do dnia 28.09.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 8 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab pegol z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 5 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo,
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo,
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo,
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo,
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu pegol mającej charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanym wskazaniu.

Jakość większości badań włączonych do analizy była wysoka – większość badań otrzymało 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad. Jedno badanie oceniono na 5 punktów, a jedno badanie było umiarkowanej jakości i zgodnie z kryteriami Jadad – otrzymało 3 punkty.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź ACR20. Pozostałe analizowane punkty końcowe to odpowiedź ACR50, ACR70, PsARC, poprawa w indeksie PASI o 50%, 75% i 90%, zmiana wartości HAQ-DI oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania, infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych.

Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym badania certolizumabu pegol była zmiana w zakresie punktacji skali mTSS, oceniającej wpływ leczenia na postępowanie zmian strukturalnych stawów objętych procesem chorobowym.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki:

Certolizumab pegol vs placebo

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku łączonej dawki) istotnie statystycznie lepszy od placebo w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji):
 - **odpowiedź ACR20** (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności w 12. tyg.)
 - odpowiedź ACR50,
 - odpowiedź ACR70,
 - odpowiedź PsARC,
 - odpowiedź PASI50,
 - odpowiedź PASI75,
 - odpowiedź PASI90,
 - komponenty odpowiedzi ACR,
 - jakość życia (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS w przypadku dawki certolizumabu 400 mg, w zakresie tej grupy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy certolizumabem 400 mg a placebo).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol wiązał się z istotnie statystycznie częstszym w porównaniu do placebo występowaniem:
 - infekcji górnych dróg oddechowych w przypadku wszystkich analizowanych dawek certolizumabu pegol,
 - reakcje w miejscu podania (w przypadku dawki 400 mg),
- certolizumab pegol był porównywalny z placebo w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab pegol vs adalimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol osiągnął istotnie statystycznie lepsze wyniki od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - ocena jakości życia (kwestionariusz SF-36 MCS, dawka certolizumabu 200 mg, zarówno 12. jak i 24. tydzień).
- certolizumab pegol porównywalny z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),**

- odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
- odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- poszczególne komponenty odpowiedzi ACR (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- certolizumab pegol wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
 - odpowiedź PASI50 w 12. tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24. tygodniu obserwacji,
 - odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Certolizumab pegol vs etanercept (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),**
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 12. tygodniu),**
 - odpowiedź ACR50 (w 12. tygodniu).

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Certolizumab pegol vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol osiągnął istotnie statystycznie lepsze wyniki od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - liczba obrzękniętych stawów (dawka certolizumabu 200 mg, 24. tydzień).
- certolizumab pegol porównywalny z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),**
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poszczególne komponenty odpowiedzi ACR (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów (400 mg i dawka łączona)),
 - ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu dla dawki 200 mg i dawki łączonej).
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),**
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24. tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
 - ocena jakości życia (kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS, dla dawki certolizumabu 400 mg, 12. tydzień) – drugorzędowy punkt końcowy.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Certolizumab pegol vs golimumab (porównanie pośrednie)

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach porównywalny z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),**
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. tygodniu i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),

- odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
- zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu),
- ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu).
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20 (w 12. – 14. tygodniu),**
 - odpowiedź ACR50 (w 12. – 14. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. – 14. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. – 14. i 24. tygodniu).

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Dodatkowo w badaniu RAPID-PsA, oceniono wpływ leczenia certolizumabem pegol na produktywność. Pacjenci przyjmujący certolizumab pegol, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali istotną statystycznie poprawę produktywności.

Wnioski

Podsumowując, certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa oraz ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w terapii łuszczykowego zapalenia stawów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

1.1.1 Definicja jednostki chorobowej

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.¹

1.1.2 Epidemiologia

Ocenia się, że łuszczycyca dotyka około 2% populacji, a zapalenie stawów stwierdza się u 5-30% tej grupy chorych. ŁZS w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn, z wyjątkiem postaci z zajęciem stawów kręgosłupa, która znacznie częściej spotykana jest wśród mężczyzn (3 razy częściej). Początek choroby przypada zwykle między 20 a 50 r.ż., choć zdarza się także postać młodzieńcza.¹ Uważa się także, że ŁZS u pacjentów z łuszczycą często pozostaje niezdiagnozowane.³

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii (jedno z dwóch badań określających zapadalność w Finlandii²). Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określa trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech³. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%¹⁰, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16%¹¹ (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych mówiących o chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.³

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia ZZSK). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5%

do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.¹ Z kolei na podstawie danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych można stwierdzić, że do dnia 15.07.2015 w programie leczenia biologicznego uczestniczyło 1112 osób chorujących na ŁZS. W remisji zgodnie z programem zarejestrowano 138 pacjentów z ŁZS.¹²

1.1.3 Etiologia i patogeneza

Przyczyna rozwoju ŁZS pozostaje nieznana, choć uważa się, że choroba może być wynikiem czynników genetycznych oraz zewnętrznych, tj. urazów czy zakażeń wirusowych lub bakteryjnych (prawdopodobnie związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T¹³). Szczególnie istotne dla rozwoju choroby wydają się być antygeny z grupy HLA: HLA-B27 częściej występuje w postaci z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, HLA-DR4 w postaci nadżerkowej, zaś HLA-DR7 w postaci z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych, co wiąże się również z ciężkim przebiegiem choroby. Charakterystyczna dla przebiegu choroby jest także wzmożona humoralna i komórkowa odpowiedź immunologiczna. Obserwuje się również większą ekspresję cytokin prozapalnych, szczególnie TNF- α , które prowadzą do destrukcji chrząstki i kości oraz odpowiadają za wyzwolenie bólu.¹

1.1.4 Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze są objawy stawowe.¹⁴ Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczyцы skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczyцы pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kropłistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.¹⁵ Przewlekłe ŁZS prowadzi do inwalidztwa ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu ciała, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. Obserwuje się także zwiększone o 60% ryzyko zgonu u chorych na ŁZS w porównaniu z populacją ogólną.¹⁶

Wyróżnia się 5 typów zmian chorobowych/postaci choroby (zmiany często nakładają się na siebie), charakterystycznych dla ŁZS (wg Molla i Wrighta):¹⁷

- asymetryczna kilkustawowa – zapalenie kilku stawów, zwykle niesymetryczne (ok. 70%),
- wielostawowa, przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) (ok. 15–20%),
- z dominującym zapaleniem stawów międzypaliczkowych dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5%),
- okaleczająca, o bardzo ciężkim przebiegu (ok. 5%),
- osiowa, przypominająca ZZSK, ale typowe jest asymetryczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (ok. 5%).

Wśród najczęściej zgłaszanych objawów występują ból, obrzęk, nadmierne ucieplenie stawów, sztywność poranna, zmiany typowe dla łuszczycy na skórze i paznokciach (u większości chorych zmiany takie wyprzedzają zmiany stawowe), zapalny ból pleców, ograniczenie ruchomości w odcinku szyjnym, piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa, deformacje palców (palec kielbaskowaty – bardzo charakterystyczny dla ŁZS, palce teleskopowe, butonierkowate w kształcie szyi łabędziej), którym towarzyszą zaczerwienienie, obrzęk i ból, bolesność i obrzęk w miejscu przyczepu ścięgna, więzadła lub torebki stawowej (często dotyczy ścięgna Achillesa).¹

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:¹⁷

1. Łuszczycy stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.).
2. Typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.).
3. Ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.).
4. Dactylitis (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.).
5. Cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt.).

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne (przynajmniej dwa z wymienionych muszą być spełnione).¹

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27), badania obrazowe (RTG, MR, USG) oraz badanie płynu stawowego.^{1,17}

1.1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą ilością zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności; w innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.¹

1.1.7 Leczenie

Leczenie ma na celu polepszenie jakości życia dzięki opanowaniu dolegliwości oraz zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, a w szczególności zwalczanie zapalenia aż do remisji, a także normalizację funkcjonowania i aktywności społecznej. Leczenie może obejmować edukację chorego i jego rodziny, rehabilitację (fizykoterapię i kinezyterapię), leczenie farmakologiczne i ortopedyczne.¹

Leczenie farmakologiczne, prowadzone wg odpowiednich wytycznych przedstawionych w punkcie 221.1.7.1, może wykorzystywać:¹

1. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NPLZ) – leki pierwszego wyboru u większości chorych.
2. Glikokortykosteroidy (GKS) – leczenie wspomagające w ograniczonej postaci choroby.
3. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – stosowane w przypadku nieskuteczności lub toksyczności NPLZ i GKS, a także przy niekorzystnym rokowaniu. Sposób leczenia przy pomocy LMPCh zależy od dominującej postaci choroby – zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od syntetycznego LMPCh (w pierwszej kolejności metotreksatu), a w przypadku nieskuteczności takiego postępowania wprowadza się leczenie inhibitorami TNF- α . W przypadku

zapalenia ścięgien i zapalenia palców nie wykazano skuteczności syntetycznych LMPCh.

1.1.7.1 Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie łuszczycowego zapalenia stawów. Zidentyfikowano 9 wytycznych praktyki klinicznej.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

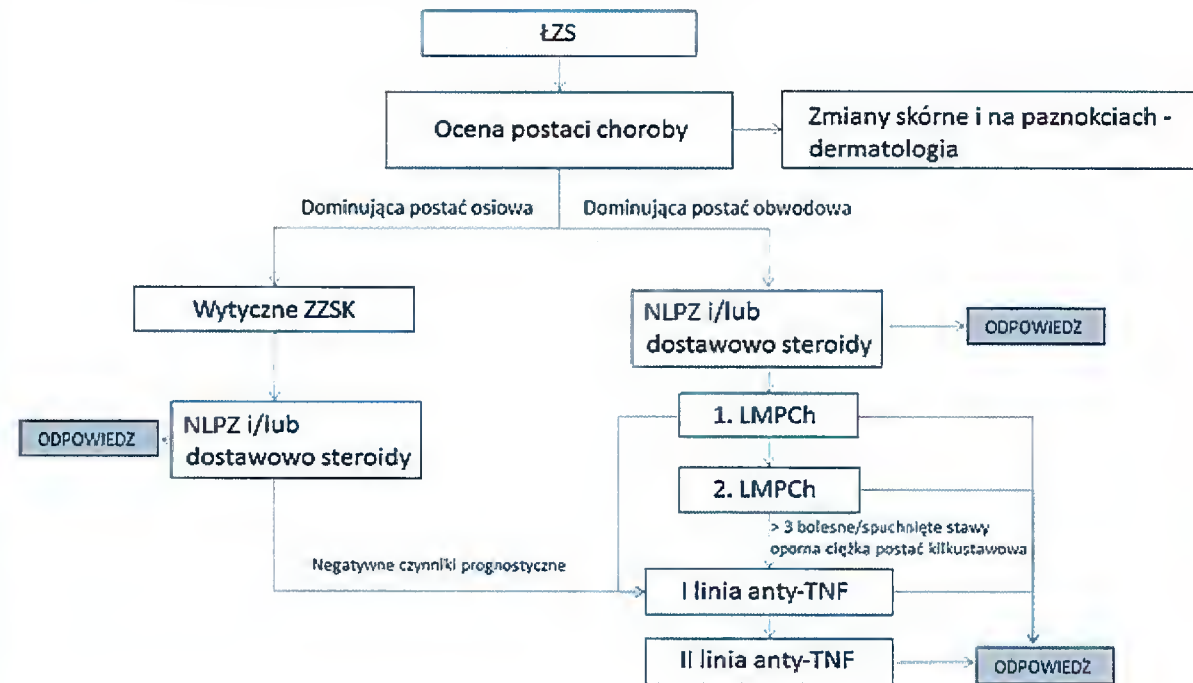
- wytyczne *The European League Against Rheumatism (EULAR)*, 2012,
- zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w ŁZS, opublikowane w *Reumatologii*, 2012,
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD)*, 2010,
- wytyczne *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)*, 2009,
- wytyczne *ESPOGUIA*, 2009/2010,
- wytyczne *The British Society for Rheumatology (BSR)*, 2012,
- wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, 2010,
- wytyczne *American Academy of Dermatology (AAD)*, 2008,
- wytyczne *Mayo Clinic (MAYO)*, 2014.

Informacje dotyczące zastosowania leku certolizumab w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów pojawiły się tylko w jednych wytycznych z 2014 – amerykańskie wytyczne Mayo Clinic.

Tabela 1. Wytyczne kliniczne leczenie łuszczykowego zapalenia stawów.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR 2012 ¹⁸	<p><u>Zalecenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu. 2. U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenie za pomocą LMPCh, takimi jak MTX, SSZ, leflunomid. 3. U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie łuszczycą powinny być preferowane leki równocześnie zmniejszające objawy łuszczycy, takie jak MTX. 4. Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najmniejszej skutecznej dawce. 5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh, np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF. 6. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub dactylitis i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 7. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 8. Stosowanie inhibitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh. 9. U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF, powinno się rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF. 10. Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem. <p><u>Fazy leczenia łuszczykowego zapalenia stawów wg zaleceń EULAR:</u></p> <p>Faza 1 Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS. Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej. Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia).</p> <p>Faza 2 Przejdź do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej, podać MTX we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy</p>

		<p>trzeciej. Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniowych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej.</p> <p>Faza 3 Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej, jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone nimi; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF. Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniowych, przejść do leczenia inhibitorem TNF.</p> <p>Faza 4 Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamienić na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). (Tłumaczenie: Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustołowicz W, Spondyloartropatie: Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2:93-102).</p>
Polska	KK 2012 ¹⁷	Wytyczne leczenia ŁZS w całości bazują na opublikowanych w 2012 r., przedstawionych powyżej wytycznych EULAR
Polska	PTD 2010 ¹⁹	W przypadku łuszczykowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów, u których obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii.
Międzynarodowe	GRAPPA 2009 ²⁰	Zapalenie stawów obwodowych - w lekkiej postaci choroby stosować NLPZ, można także rozważyć dostawowe zastosowanie glikokortykosteroidów. W umiarkowanym i ciężkim przebiegu choroby zaleca się LMPCh (sulfasalazyna, leflunomid, metotreksat i cyklosporyna) i inhibitory TNF- α (rekomendowane u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przynajmniej jednym LMPCh lub u tych z niekorzystnym rokowaniem. Zarejestrowane we wskazaniu do 2009 r. inhibitory TNF uważane są tak samo skuteczne). W łagodnym lub średnio ciężkim przebiegu osiowej postaci choroby zaleca się NLPZ, fizykoterapię oraz edukację, analgezję i iniekcje do stawów krzyżowo-biodrowych, zaś przy ciężkim nasileniu inhibitory TNF. W ciężkim zapaleniu przyczepów ścięgniowych także zaleca się inhibitory TNF, zaś w lżejszych postaciach NLPZ oraz LMPCh, choć siła dowodów potwierdzających takie działanie w tym wypadku jest mniejsza. W zapaleniu stawów międzypaliczkowych rekomenduje się infliksymab (najwyższy poziom dowodów), ewentualnie NLPZ, kortykosteroidy i LMPCh. Wytyczne zawierają także zalecenia leczenia zmian skóry i paznokci.
Hiszpania	ESPOGUIA 2009/2010 ²¹	Zalecenia leczenia ŁZS opierają się na opisanych powyżej rekomendacjach GRAPPA.
Wielka Brytania	BSR 2012 ²²	Algorytm leczenia ŁZS:



Wytyczne leczenia ŁZS lekami biologicznymi:

1. Należy rozważyć leczenie przy pomocy inhibitorów TNF u pacjentów z aktywną chorobą (co najmniej 3 bolesne i spuchnięte stawy) u których nie powiodło się leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnym LMPCh lub tylko jednym, gdy rokowanie jest niekorzystne (5 lub więcej zajętych stawów wraz z podniesionym CRP utrzymującym się ponad 3 miesiące, i/lub zniszczenia strukturalne stawu spowodowane chorobą, i/lub wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów).
2. Wszystkie zarejestrowane inhibitory TNF są zalecane u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a ostateczny wybór należy do lekarza prowadzącego, który powinien uwzględnić współistniejące schorzenia, preferencje pacjenta i opłacalność terapii. W przypadku pacjentów gwałtownie potrzebujących opanowania łuszczycy skóry zaleca się wybór inhibitora TNF zgodnie z wytycznymi British Association of Dermatology (BAD).

		<ol style="list-style-type: none"> 3. Należy kontynuować terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF u pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź po trzech miesiącach leczenia. U pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na leczenie w tym czasie (niepełna poprawa w zakresie bolesności i opuchlizny stawów i brak jakiegokolwiek pogorszenia mierzonego w skali PsARC) należy kontynuować leczenie przez kolejnych 12 tygodni i jeśli nastąpi pełna poprawa dalej podawać leki. 4. Terapię z wykorzystaniem inhibitorów TNF należy rozważyć u pacjentów z oporną kilkustawową postacią choroby, u których ma ona znaczący wpływ na samopoczucie pacjenta, u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma LMPCh oraz terapia dostawowa. Podanie inhibitorów TNF powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z osiową postacią choroby na tych samych warunkach, jakie opisano w wytycznych BSR dotyczących leczenia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 5. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie jednym inhibitorem TNF należy rozważyć podanie innego inhibitora TNF, a odpowiedź w takim wypadku powinna być oceniana w taki sam sposób jak przy podaniu pierwszego leku. <p>Dokument zawiera także wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów TNF w specjalnych grupach pacjentów.</p>
Szkocja	SIGN 2010 ²³	<ol style="list-style-type: none"> 1. NLPZ – zalecane jako środek zmniejszający krótkoterminowo uciążliwość objawów (o ile nie ma przeciwwskazań). 2. LMPCh – leflunomid jest lekiem zalecanym w leczeniu aktywnego ŁZS, można rozważyć także podanie sulfasalazyny i metotreksatu. Nie zaleca się terapii z wykorzystaniem metotreksatu w połączeniu z cyklosporyną ani domięśniowego podania soli złota. 3. Inhibitory TNF (adalimumab, infliksymab i etanercept) – zalecane w leczeniu aktywnej choroby u pacjentów, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na co najmniej dwa LMPCh (lub u których występuje nietolerancja/istnieją przeciwwskazania do stosowania tych leków).
USA	AAD 2008 ²⁴	<p>W lekkiej postaci ŁZS zaleca się NLPZ lub dostawowe podanie kortykosteroidów. W średnio ciężkiej i ciężkiej postaci ŁZS polecane jest stosowanie metotreksatu i/lub inhibitorów TNF jako pierwszej linii terapii (uważa się, że około 50% pacjentów może mieć zniszczone na skutek choroby stawy). Zarejestrowane do 2008 r. inhibitory TNF (adalimumab, etanercept i infliksymab) traktowane są jako równie skuteczne.</p>
USA	MAYO 2014 ²⁵	<ol style="list-style-type: none"> 1. NZPL (ibuprofen, naproksen) – mogą przyczynić się do zmniejszenia bólu i stanu zapalnego (działania niepożądane mogą obejmować podrażnienie żołądka, problemy z sercem, uszkodzenie nerek, wątroby). 2. LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) – mogą spowolnić postęp ŁZS oraz zapobiec trwałym uszkodzeniom stawów i innych tkanek (działania niepożądane mogą obejmować uszkodzenia wątroby, supresję szpiku kostnego, ostre zapalenie płuc). 3. Leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyny) – hamują układ odpornościowy, który jest rozregulowany w ŁZS (mogą zwiększać podatność na zakażenia). 4. Inhibitory TNF-α (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, <u>certulizumab pegol</u>) – mogą zmniejszyć ból, poranną sztywność i nadwrażliwość lub obrzęk stawów (potencjalne działania niepożądane to nudności, biegunka, wypadanie włosów i zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń).

1.1.7.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

1.1.7.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

1.1.7.2.1.1 Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Certolizumab pegol (Cimzia®) stosowany we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów był przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku. Stanowisko Agencji dotyczące wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. 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) we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.	<u>Zalecenia</u> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), we wskazaniu: ŁZS o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.” Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Cimzia (certolizumab pegol, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa dla wszystkich grup chorych, niezależnie od masy ciała) <u>Uzasadnienie</u> Stosowanie certolizumabu jest refundowane w małej liczbie krajów europejskich, w większości o dużo wyższym	<u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), we wskazaniu: ŁZS o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.” <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji na podstawie dostępnych danych (stanowisko Rady, wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, porównanie kosztów terapii ŁZS z inhibitorami TNF-α) stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii. Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu

PKB w porównaniu z Polską. Inne inhibitory TNF-alfa stosowane są w ŁZS w ramach istniejącego wspólnego programu lekowego „leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym.” Refundacja certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu może powiększyć możliwość indywidualnego doboru preparatu inhibitora TNF-alfa. Finansowanie certolizumabu, w ramach wspólnego programu lekowego z innymi inhibitorami TNF-alfa, jest uzasadnione wyłącznie w przypadku, gdy koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS będzie niższy we wszystkich populacjach chorych, niezależnie od masy ciała, a inkrementalne korzyści dla płatnika publicznego znaczące.

Cimzia (certolizumab pegol, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

1.1.7.2.1.2 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

We wskazaniu ŁZS o przebiegu agresywnym oceniano etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) oraz infliksymab (Remicade®). W 2013 oceniono dodatkowo w tym samym wskazaniu golimumab (Simponi®).

Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.* Stanowisko Rady	<u>Zalecenia</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187/ EAN 5909990717200 w ramach	<u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka EAN 5909990717200; Simponi (golimumab)

* Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2013 i 142/2013 mają identyczne zalecenia i uzasadnienia, odnoszą się odpowiednio do produktu Simponi (golimumab) z ampułkostrzykawką (EAN 5909990717200) i z wstrzykiwaczem (EAN 5909990717187).

<p>do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym</p>	<p>Przejrzystości nr 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717187 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa <u>Uzasadnienie</u> Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz EAN 5909990717187 we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz EAN 5909990717187 we wskazaniu: leczenie golimumabem ŁZS o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji, przychyłając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-α. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-α. Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej, aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>
<p>w sprawie</p>	<p>Stanowisko RK</p>	<p><u>Zalecenia</u></p>	<p><u>Zalecenia</u></p>

<p>zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2010 z dnia 18 października 2010 r.</p>	<p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie</u> Rada obradowała już nad zasadnością finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z ŁZS i uznała za zasadne uruchomienie odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto, w przedłożonym projekcie programu, przed jego wdrożeniem, należy dołączyć specjalistów dermatologów do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i umożliwić leczenie chorych w ośrodkach dermatologicznych.</p>	<p>Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ŁZS o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie</u> Zasadność finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z ŁZS, była już przedmiotem rekomendacji prezesa AOTM. Po zapoznaniu się z przyjętym w dniu 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/2009, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>w sprawie zakwalifikowania „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie</u> Leki anty TNF-α wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu ŁZS i nie różnią się między sobą bezpieczeństwem stosowania. Efektywność anty-TNF-α jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia ŁZS przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie</u> Leki anty TNF-α wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu ŁZS i nie różnią się między sobą bezpieczeństwem stosowania. Efektywność anty-TNF-α jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu</p>

budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.	kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.1.7.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia rekomendacji dla certulizumabu we wnioskowanym wskazaniu przeszukano również strony internetowe następujących organizacji działających w ochronie zdrowia, agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- National Institute of Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) – Wielka Brytania
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) – Francja
- Food and Drug Administration (FDA) – Stany Zjednoczone

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono 4 aktualne (22.05.2015), pozytywne/pozytywne z ograniczeniem rekomendacje dotyczące

stosowania certolizumabu pegol w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.

Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	Pozytywna z ograniczeniem	Czerwiec, 2014	<p>Certolizumab pegol (Cimzia) w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie LMPCh.</p> <p>Certolizumab pegol może być podawany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuowanie leczenia metotreksatem jest niewłaściwe.</p> <p>Certolizumab pegol może być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na próbę leczenia oddzielnie lub w skojarzeniu z co najmniej dwoma LMPCh. W rekomendacji SMC bierze się pod uwagę korzyści PAS (Patient Access Scheme), co znaczenie podwyższa koszt-efektywność terapii. SMC zaleca refundację certolizumabu pegol jedynie w ramach PAS lub przy uzyskaniu takiej samej lub niższej ceny leku.</p>
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Pozytywna z ograniczeniem	Październik, 2014	<p>Certolizumab pegol (Cimzia) w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja terapeutyczna w ramach NHS Walii w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie LMPCh. Certolizumab pegol może być podawany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuowanie leczenia metotreksatem jest niewłaściwe.</p> <p>Zalecenia te znajdują zastosowanie jedynie w sytuacji, gdy wykorzystywany jest Wales Patient Access Scheme. Certolizumab pegol powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi narodowymi zaleceniami.</p>
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Pozytywna	Listopad, 2014	<p>PBAC rekomenduje stosowanie certolizumabu pegol w ŁZS na podstawie kosztów minimalizacji adalimumabem, w proponowanej przez sponsora cenie.</p>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Pozytywna z ograniczeniem	Kwiecień, 2015	<p>Certolizumab pegol może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, w celu zmniejszenia objawów i hamowania progresji uszkodzeń strukturalnych, ocenianych za pomocą RTG u dorosłych pacjentów w leczeniu umiarkowanego/ciężkiego łuszczycowego</p>

zapalenia stawów, którzy nie odpowiedzieli na jeden lub więcej LMPCh, jeżeli spełnione są następujące warunki:

- certolizumab powinien być wpisany na listę leków refundowanych na podobnych zasadach jak pozostałe leki biologiczne stosowane w terapii ŁZS;
- roczny koszt leczenia ŁZS certolizumabem pegol nie powinien przekroczyć kosztu rocznego leczenia ŁZS najtańszą refundowaną terapią biologiczną.

1.1.8 Inhibitory TNF- α

Czynnik martwicy nowotworu, czyli TNF- α , stanowi trzon jednej z hipotez mówiących o przyczynach rozwoju ŁZS. TNF- α , wytwarzany przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T, bierze udział w aktywacji limfocytów, ekspresji prozapalnych cytokin, jak interleukina 1, 6 i 8, hemokina indukująca monocyty (MCP-1), interferonu- γ (IFN- γ), a także cząsteczek adhezyjnych: ICAM-1, VCAM-1, co powoduje napływ leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. Ponadto, TNF- α stymuluje osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz wpływa dodatnio na proliferację fibroblastów.²⁶

Poziom aktywnego TNF- α można obniżyć stosując inhibitory TNF- α . Do września 2015, we wskazaniu ŁZS, zarejestrowane były w EMA następujące leki:

- adalimumab (rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF- α , uzyskiwane przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego):
 - Humira,
- etanercept (białko receptorowe p75 Fc wiążące się z TNF- α , wytwarzane metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego):
 - Enbrel,
- infliksymab (chimeryczne, ludzko-mysie, monoklonalne przeciwciało w klasie IgG, skierowane przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α):
 - Remicade,
 - Leki biopodobne:
 - Inflectra,

- Remsima,
 - golimumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG1κ) o masie 150 kD, zmniejszające wiązanie TNF-α z receptorem (TNFR) poprzez hamowanie jego aktywności biologicznej. Działa na rozpuszczalny TNF-α oraz na TNF-α związany z błoną komórkową),
 - Simponi,
 - certolizumab pegol (rekombinowany, humanizowany fragment Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworu (TNF-α)) w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych),
 - Cimzia.

Inhibitory TNF-α wiążą zarówno rozpuszczony jak i związany z błonami czynnik, dzięki czemu blokują możliwość interakcji z receptorami p55 i p75, przez co zapobiegają zapoczątkowaniu szlaku sygnałowego prowadzącego do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych lub apoptozy.²⁷

1.2 Interwencja

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie EMA.

1.2.1 Cimzia® (Certolizumab pegol)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Certolizumab pegol
Opatentowane nazwy handlowe	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα) 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 października 2009

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7. Certolizumab pegol jest

rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF α), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach Escherichia coli i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).

Wskazania do stosowania

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.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowana jest Cimzia®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów,
- Osiowa spondyloatrofia:
 - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa,
 - Osiowa spondyloatrofia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoxycywności wobec komórek włóknia mięsaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoxycywności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Dawkowanie i sposób dawkowania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

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. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczykowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Dawka podtrzymująca

Łuszczykowe zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej. Pacjenci, którzy pominęli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym przez lekarza schematem dawkowania.

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.

1.3 Komparatory

Rozdział prezentuje komparatory dla leku Cimzia® w leczeniu ŁZS uwzględnione w przeglądzie systematycznym oraz zawiera uzasadnienie ich doboru.

1.3.1 Leczenie Łuszczykowego Zapalenia Stawów o przebiegu agresywnym w Polsce

Leczenie pacjentów z ŁZS inhibitorami TNF- α jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).²⁸ Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r., w ramach programu finansowane jest leczenie adalimumabem, etanerceptem, golimumabem oraz infliksymabem.²⁸

1.3.2 Uzasadnienie doboru komparatorów

Wytyczne oceny technologii medycznych wskazują (wersja 2.1²⁹), że komparatorem dla ocenianej interwencji musi być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ponadto, zaleca się przeprowadzenie analiz z udziałem innych komparatorów, którymi mogą być technologie:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, konieczne jest przeprowadzenie szeregu analiz, w tym klinicznej zawierającej opis

technologii opcjonalnych, czyli procedur medycznych* możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, które dostępne są na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Należy ponadto wyszczególnić refundowane technologie opcjonalne oraz określić sposób i poziom ich finansowania. Wykonane analizy powinny zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub, w przypadku jej braku, z inną technologią opcjonalną. Obecnie refundowane są w Polsce 4 technologie opcjonalne: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab. Technologie te dostępne są w ramach refundacji leku w programach lekowych i są wydawane bezpłatnie (patrz aneks 14).

1.3.3 Adalimumab†

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Adalimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	selektywne leki immunosupresyjne (L04AB04)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4XE Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	08 września 2003

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Przezroczysty roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

* **procedura medyczna** (w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych) – postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych; **technologia medyczna** – leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne.

† Opisy poszczególnych komparatorów powstały w oparciu o ich „Charakterystyki Produktu Leczniczego” dostępne na stronie EMA.

Wskazania do stosowania

Łuszczykowe zapalenie stawów

Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowana jest Humira®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- Osiowa spondyloartropatia
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
- Łuszczyca
- Choroba Leśniowskiego-Crohna
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Mechanizm działania

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 (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Dostępne dane wskazują, że 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.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania. Dla pacjentów, którym należy podać mniej niż pełną dawkę 40 mg, produkt jest dostępny w fiolce 40 mg do stosowania u dzieci.

1.3.4 Etanercept

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Etanercept
Opatentowane nazwy handlowe	Enbrel®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) (L04AB01)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Data dopuszczenia do obrotu w UE	3 luty 2000

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Proszek jest biały.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest Enbrel®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- Łuszczyca zwykła (plackowata)
- Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii w zakresie zarejestrowanych wskazań. Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Łuszczykowe zapalenie stawów

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Nie ma potrzeby zmieniać sposobu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby ani u tych w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.

1.3.5 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Infliksymab
Opatentowane nazwy handlowe	Remicade®, Inflectra® (biosimilar), Remsima® (biosimilar)
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (L04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku oryginalnego	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13 sierpień 1999 r.

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji. Proszek jest w postaci liofilizowanej białej peletki.

Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu. Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przez mysią linię komórkową hybridoma przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Po rozpuszczeniu każdy ml zawiera 10 mg infliksymabu.

Wskazania do stosowania

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remicade należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie produktem leczniczym Remicade poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

Pozostałe wskazania w jakich zarejestrowany jest Remicade®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- Choroba Crohna u dorosłych;
- Choroba Crohna u dzieci;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- Łuszczyca.

Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Remicade powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Produkt leczniczy Remicade należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego Remicade powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia produktem leczniczym Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.

Łuszczykowe zapalenie stawów

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej u dorosłych pacjentów. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w łuszczykowym zapaleniu stawów. Nie przeprowadzono specjalnych badań produktu leczniczego Remicade w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Remicade nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podania

Produkt leczniczy Remicade powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano produkt leczniczy Remicade należy obserwować przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Pacjenci mogą otrzymać wcześniej np. lek przeciwhistaminowy, hydrokortyzon i (lub) paracetamol; można również zmniejszyć szybkość infuzji, w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z infuzją, szczególnie w przypadkach, gdy reakcje związane z infuzją występowały w przeszłości.

Krótszy czas podawania wlewu we wskazaniach dla dorosłych

U starannie wybranych dorosłych pacjentów, którzy tolerowali przynajmniej trzy początkowe 2-godzinne wlewy produktu leczniczego Remicade (faza indukcji)

i otrzymują leczenie podtrzymujące, można uwzględnić podanie kolejnych wlewów w czasie nie krótszym niż 1 godzina. Jeśli w wyniku podania krótszego wlewu u pacjenta wystąpi reakcja poinfuzyjna, a leczenie ma być kontynuowane, można rozważyć wolniejsze tempo podawania wlewu. Nie przeprowadzono badań dotyczących krótszego czasu podawania wlewu w dawkach > 6 mg/kg.

1.3.6 Golimumab

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Golimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- α) (L04AB06)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Data dopuszczenia do obrotu w UE	1 października 2009

Postać farmaceutyczna i skład jakościowy

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, SmartJect. Roztwór jest klarowny do lekko opalizującego, w odcieniach bezbarwnym do jasnożółtego. Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1, wytwarzane przez mysią linię komórkową hybridoma z użyciem technologii rekombinacji DNA.

Wskazania do stosowania

Łuszcycowe zapalenie stawów (ang. PsA - Psoriatic arthritis)

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszcycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia aktywność fizyczną.

Inne wskazania w jakich zarejestrowany jest produkt Simponi®:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA - Rheumatoid arthritis);
- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (nr-AxSpA)
- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis);
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC - Ulcerative colitis).

Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zarejestrowanych wskazań. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Łuszczykowe zapalenie stawów

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. Należy rozważyć zwiększenie dawki do 100 mg raz w miesiącu w przypadku 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.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Nie badano stosowania produktu Simponi u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek w związku z czym nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. Produkt Simponi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania, jeżeli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.

1.4 Oceniane punkty końcowe

Obecnie nie ma ścisłych wytycznych dotyczących oceny skuteczności leczenia ŁZS, natomiast istnieje kilka zestawów kryteriów pozwalających ocenić stopień zaawansowania/remisji choroby. W przypadku obwodowej postaci choroby w ocenie odpowiedzi na leczenie można się oprzeć na kryteriach stosowanych w RZS, czyli kryteriach ACR (20/50/70), EULAR czy DAS28, choć istnieje także zestaw stworzony z myślą o ŁZS – PsARC. W przypadku postaci osiowej przydatne mogą być kryteria stosowane w ZZSK, np. wynik BASDAI. Zającie skóry ocenia się przy użyciu indeksu PASI.

OMERACT 8 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)

Ocena nasilenia ŁZS powinna zawierać ocenę:

- stanu stawów obwodowych (SJC66 i TJC68),
- ból (ocenę pacjenta w skali numerycznej lub VAS),
- ogólnej aktywności choroby przez pacjenta,
- funkcji fizycznych (np. ocena HAQ),
- jakości życia w skali generycznej (np. SF-36) lub specyficznej (np. PsAQaL),
- zmęczenia (np. FACIT),
- wskaźników stanu zapalnego (OB lub CRP).³⁰

PsARC (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria)

Uznaje się, że pacjent odpowiada na leczenie, gdy w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów zaobserwowana zostanie poprawa (w tym co najmniej jedno z nich musi być związane z bolesnością lub opuchlizną stawów) oraz w żadnym nie zostanie stwierdzone pogorszenie:³¹

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

ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70), American College of Rheumatology³²

System składa się z następujących kategorii:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
 - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP),

- o wyniki uzyskane przy pomocy technik radiograficznych o ile badanie trwało dłużej niż rok.³³

Poprawa o przynajmniej 20% w kryteriach związanych z bolesnością i obrzękiem stawów (kryterium 1 i 2) oraz w przynajmniej 3 kolejnych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR20 (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). ACR20 uważana jest za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęta jest jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 to redukcja choroby zbliżona do remisji.

Jedną z modyfikacji skali jest Indeks ACR-N, będący zmienną ciągłą opierającą się na minimalnych wartościach zmian ocenionych w zakresie bolesności i obrzęku stawów oraz median z pozostałych wskaźników. Skala pokazuje dokładniej stopień zmian w przebiegu choroby i leczenia oraz pozwala na wykrycie ewentualnych zaburzeń.³³

PASI (Patient Specific Index)³⁴

Skala służy do oceny nasilenia zmian łuszczycowych – wskaźnik obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych. Uwzględnia się także czynniki takie jak zaczerwienienie, złuszczenie czy naciek zapalny. Kryteria:

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

Wartość indeksu oblicza się mnożąc sumę wyników dla Z, Ł i N przez wynik i współczynnik powierzchniowy: $(Z+N+Ł) \times \text{wynik powierzchniowy} \times \text{współczynnik powierzchniowy}$. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50, 75 i 90%.

DAS (disease activity score)³⁵

Istnieją dwie formy wskaźnika: oceniająca 44 stawy i uproszczona, oceniająca 28 stawów. DAS oblicza się korzystając z następującego wzoru:

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

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

DAS28 oblicza się korzystając z następującego wzoru:³⁶

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

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

Wynik końcowy może przyjmować wartości od 0 do 6. W przypadku DAS28 wynik niższy niż 3,2 oznacza bardzo niską aktywność choroby, 3,2-5,1 średnią aktywność, zaś powyżej tej wartości chorobę o wysokiej aktywności.

Kryteria odpowiedzi EULAR³⁷

Kryteria odpowiedzi EULAR związane są wynikami otrzymywanymi poprzez obliczenie wskaźników DAS i DAS28.

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

(na podstawie M. Wiśłowska i wsp.)

HAQ – kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire)³⁸

Kwestionariusz ma formę samooceny chorego związanej z wykonywaniem codziennych czynności w czasie ostatniego tygodnia. W praktyce lekarskiej używana jest najczęściej pierwsza część kwestionariusza, czyli tzw. indeks upośledzenia (*HAQ Disability Index*) - im mniejszy wynik tym większa sprawność chorego. Ocena przeprowadzana jest na podstawie odpowiedzi udzielonych przez pacjenta na pytania zadane w kwestionariuszu. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji dotyczących różnych sfer codziennej aktywności, związanych z ubieraniem się i myciem, porannym wstawaniem, jedzeniem, chodzeniem, higieną osobistą, podnoszeniem, chwytaniem oraz czynnościami ruchowymi. Każda z tych sekcji posiada wyszczególnione czynności, które podlegają ocenie chorego w skali od 0 (brak trudności w wykonywaniu czynności) do 3 (brak możliwości wykonywania czynności). Wynik końcowy jest średnią z wartości uzyskanych w każdej z sekcji. Na potrzeby ŁZS, HAQ DI został zwalidowany przez Hustedę.³⁹

Formularz SF-36 (The Medical Outcome Study Short Form 36)⁴⁰

Podobnie jak w przypadku HAQ, SF-36 jest formularzem oceny jakości życia pozwalającym na ocenę ośmiu wskaźników dotyczących funkcjonowania fizycznego, ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym, dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającego z problemów emocjonalnych oraz poczucia zdrowia psychicznego. Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.

Ocenę zmian zarejestrowanych przy pomocy technik radiograficznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu skali Sharpa (Total Sharp Score) lub jej modyfikacji.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH) albo nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Certolizumab pegol (Cimzia®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab Etanercept Inflixymab Golimumab
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź PsARC; liczba opuchniętych stawów – SJC66; liczba bolesnych stawów – TJC68; ocena za pomocą kwestionariusza HAQ; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36; ocena stanu zapalnego – OB, CRP; odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70; odpowiedź PASI; ocena aktywności choroby na skali DAS; ocena odpowiedzi EULAR. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; infekcje; poważne infekcje; infekcje górnych dróg oddechowych; reakcje w miejscu podania.

3 Metodyka

3.1 Strategia analizy badań

3.2 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.2.1 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 baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:
 - Center for Reviews and Dissemination,
 - strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 28.09.2015.

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

3.2.2 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 i polskim. Analiza abstraktów konferencyjnych dotyczyła jedynie uzupełnienia danych uzyskanych z pełnych publikacji. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

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

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH) albo nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
- Badana interwencja:
 - certolizumab pegol stosowany w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie, lub ewentualnie 400 mg co cztery tygodnie.
- Komparatory:
 - adalimumab;
 - etanercept;
 - infliksymab;
 - golimumab;
 - placebo na użytek porównania pośredniego.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - W zakresie skuteczności:
 - **ocena odpowiedzi ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy), ACR50, ACR70;**
 - ocena odpowiedzi PsARC;
 - liczba opuchniętych stawów – SJC66;
 - liczba bolesnych stawów – TJC68;
 - ocena bólu w skali VAS;
 - ocena za pomocą kwestionariusza HAQ;
 - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36;
 - ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT;
 - ocena stanu zapalnego – OB, CRP;
 - ocena odpowiedzi PASI;
 - ocena aktywności choroby na skali DAS;

- ocena odpowiedzi EULAR.
- W zakresie bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - infekcje;
 - poważne infekcje;
 - infekcje górnych dróg oddechowych;
 - reakcje w miejscu podania;
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.

W ramach analizy, przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, w których:

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

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

3.2.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

- Dawka certolizumabu pegol lub komparatora niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego.
- Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov).
- Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.
- Badania niekontrolowane.
- Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.
- Subanalizy badań klinicznych.

3.2.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (D.Ch.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (M.P.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane z wielu publikacji dotyczących często tego samego badania, ale jedynie dane z najnowszych publikacji zostały włączone do opracowania (odrzucono m.in. abstrakty lub publikacje dotyczące wstępnych wyników, jeśli dostępne były pełne opracowania końcowych wyników badania). W przypadku badań, które miały otwarte, długoterminowe kontynuacje – ekstrahowano dane dla fazy zaślepionej.

3.2.5 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 [REDACTED]. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.2.6 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (*fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($p < 0,1$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD – *mean difference*, pojedyncze badanie) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – *weighted mean difference*, jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako $< 0,05$, MD wyliczono

dla $p=0,049$. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność certolizumabu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

3.2.7 Bezpieczeństwo leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (*relative risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo certolizumabu pegol z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effect*) (Review Manager ver. 5.2.3).

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych dla certolizumabu i stosowanych komparatorów, z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.2.2 i 3.2.3. Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwań baz danych 1109 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, 47 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 8 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu włączono:

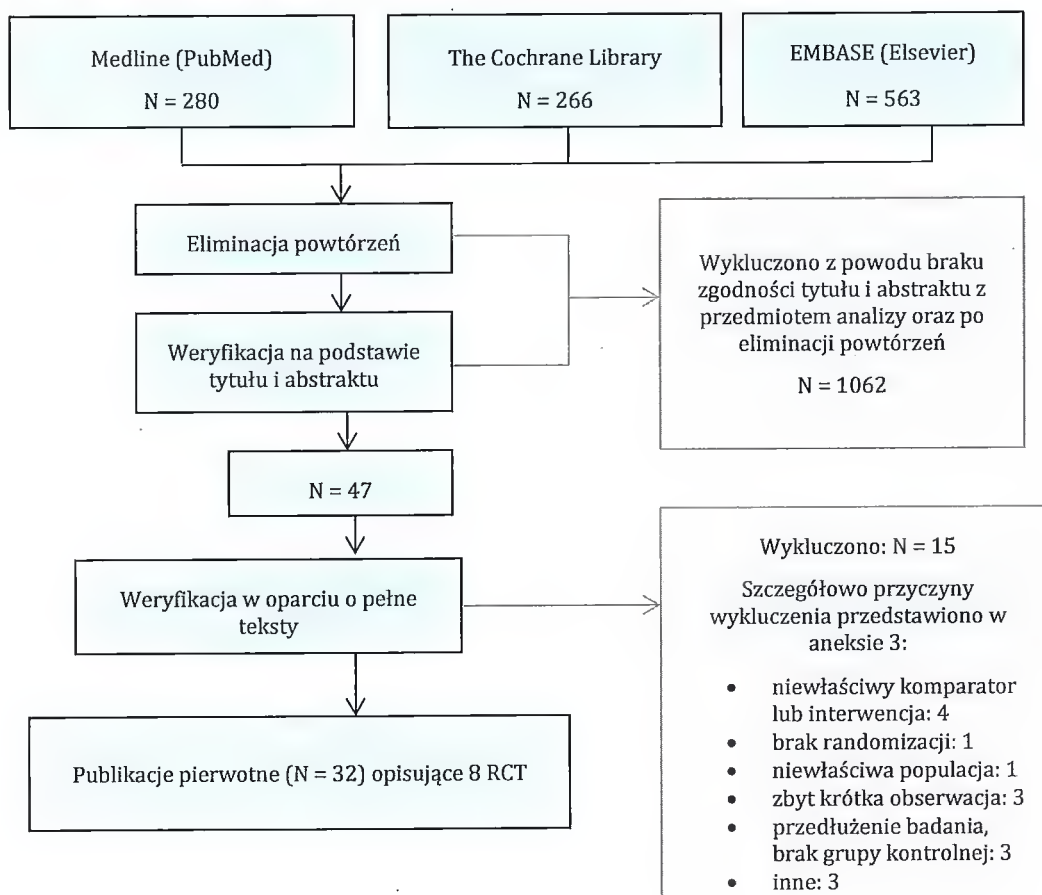
- 5 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo,
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo,
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo,
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo,
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo.

Szczegółowe dane ekstrahowane z jednej zidentyfikowanej publikacji (badanie RAPID-PsA) – Kavanaugh 2015 przedstawiono w aneksie 14, dane ekstrahowane z pozostałych publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w rozdziale 5, oraz aneksach 5, 6, 12 i 13.

Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do opracowania i wyłączenia z niego przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov, przedstawiono w aneksie 9.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

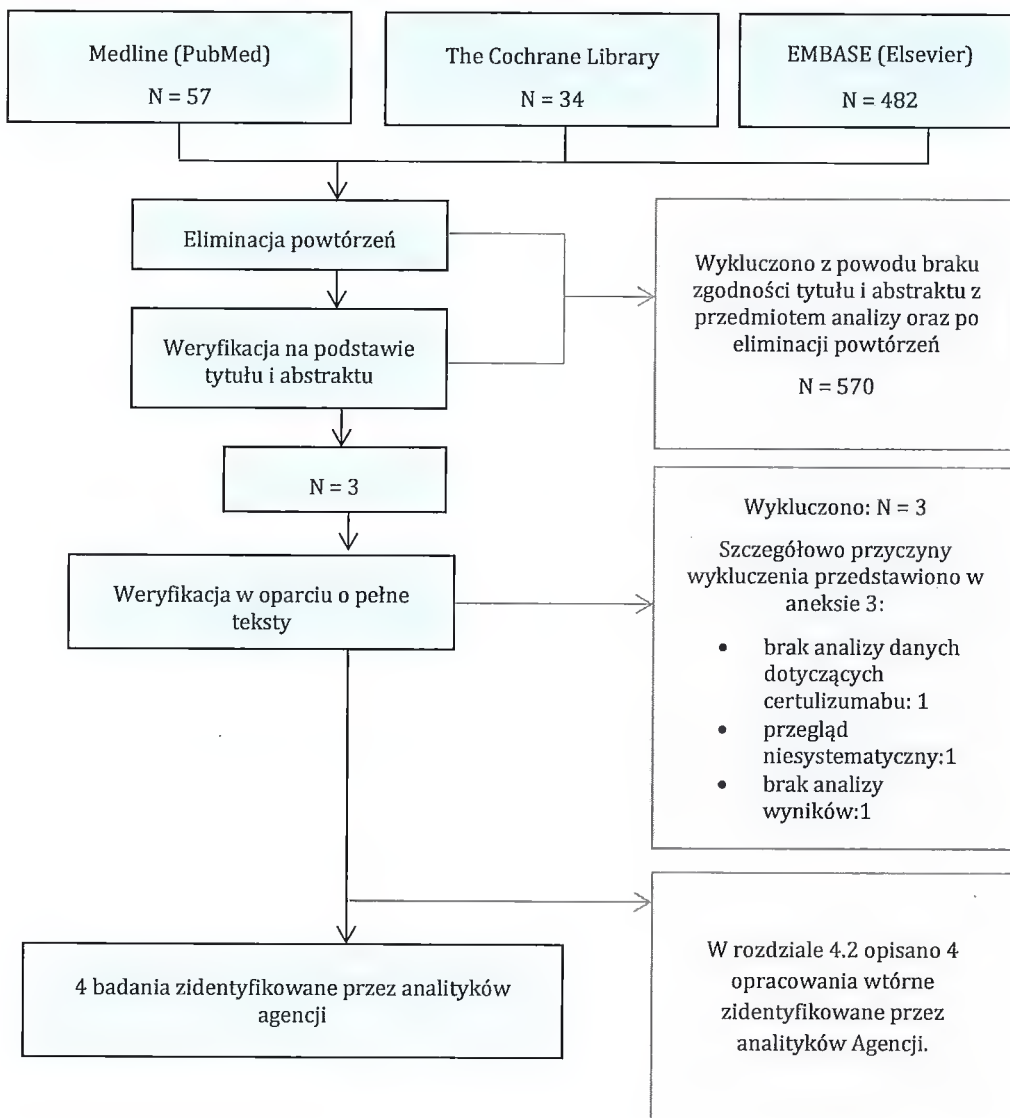
Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.



W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.2.2) w toku przeszukiwań baz danych 536 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, 3 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie. Do opracowania włączono 4 publikacje wtórne, zidentyfikowane przez analityków AOTMiT.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.



Podsumowując w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu pegol, która miałaby charakter przeglądu systematycznego i dotyczyłaby zastosowania leku w jednostce chorobowej, jaką jest łuszczycowe zapalenie stawów.

4.2 Opracowania wtórne

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę 4 opracowań wtórnych znalezionych przez analityków AOTMiT. Niniejsze opracowania nie do końca spełniają kryteria włączenia opisane w rozdziale 3.2.2. W ramach niniejszej analizy, poszukiwano opracowań wtórnych, w których:

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

W publikacjach: Paccou 2015, Felquer 2014, Boehncke 2014, nie podano informacji odnośnie tego, że dane były analizowane przez co najmniej dwóch autorów. Natomiast w przypadku publikacji Rose 2014, autorzy przeszukali tylko jedną bazę danych – Ovid Medline.

Poniżej przedstawiono charakterystykę opracowań wtórnych zidentyfikowanych przez analityków Agencji:

- Paccou 2015;⁴¹
- Rose 2014;⁴²
- Felquer 2014;⁴³
- Boehncke 2014.⁴⁴

Informacje dotyczące powyższych opracowań wtórnych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Paccou 2015	Brak informacji odnośnie źródeł finansowania; w publikacji opisano możliwy konflikt interesów.	<p><u>Cel:</u> opracowanie aktualnych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku spondyloartrozy, włączając łuszczycowe zapalenie stawów;</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase, baza danych Cochrane, abstrakty prezentowane na konferencjach: SFR, EULAR i American College of Rheumatology w latach 2010-2012, rejestr badań clinicaltrials;</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.12.2009 – 31.03.2013.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci ze spondyloartrozą, w tym pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów;</p> <p><u>Interwencja:</u> NSAIDs, antagonisty TNFα (w tym certolizumab), pozostałe innowacyjne środki i bioterapie;</p> <p><u>Komparator:</u> brak danych;</p> <p><u>Metodyka:</u> poszukiwano publikacji koncentrujących się wyłącznie na ocenie środków farmakologicznych stosowanych w leczeniu ŁZS; poszukiwano publikacji w języku angielskim oraz w języku francuskim.</p>	<p><u>Włączone badania:</u> certolizumab: RAPID-PsA; etanercept: Mease 2000 i Mease 2004; infliksymab: IMPACT i IMPACT2; adalimumab: ADEPT; golimumab: GO-REVEAL.</p> <p><u>Wyniki:</u> Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie garficznej przedstawili wyniki uzyskane dla poszczególnych ocenianych antagonistów TNFα w zakresie odpowiedzi ACR20 (wyniki przedstawiono w postaci odsetka odpowiedzi osiągniętego pomiędzy 12. a 14. tygodniem):</p> <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab 55% vs placebo 24,3%; • etanercept 59% vs placebo 15%; • infliksymab 58% vs placebo 11%; • adalimumab 58% vs placebo 14%; • golimumab 48% vs placebo 9%. <p>W niniejszym przeglądzie nie oceniano bezpieczeństwa antagonistów TNFα (w tym bezpieczeństwa certolizumabu).</p> <p><u>Wnioski:</u> Anatagonisty TNFα (w tym certolizumab) są standardową terapią stosowaną u pacjentów z ŁZS po nieskuteczności leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Włączone badania:</u> certolizumab: RAPID-PsA; infliksymab: IMPACT i IMPACT2; adalimumab: ADEPT; golimumab: GO-REVEAL.</p> <p><u>Wyniki*:</u> Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie tabelarycznej</p>
Rose 2014	Brak informacji odnośnie źródeł finansowania; brak informacji odnośnie konfliktu interesów.	<p><u>Cel:</u> określenie najbardziej skutecznych opcji leczenia zapalenia palców w ŁZS;</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Ovid Medline;</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> od 1996 roku.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów;</p> <p><u>Interwencja:</u> NSAIDs, antagonisty TNFα (w tym certolizumab), pozostałe innowacyjne środki i bioterapie;</p> <p><u>Komparator:</u> brak danych;</p>	<p><u>Wnioski:</u> Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie tabelarycznej</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p><u>Metodyka:</u> poszukiwano randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo lub otwartych badań klinicznych, w których zapalenie palców było oceniane jako oddzielny punkt końcowy; poszukiwano publikacji jedynie w języku angielskim.</p>	<p>przedstawili wyniki związane z oceną zapalenia palców, uzyskane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie (poniżej przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w badaniach, które również zostały uwzględnione w niniejszej analizie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab (LDI (Leeds Dactylitis Index - średnia zmiana (SD) w 24 tygodniu w stosunku do wartości wejściowej): Pbo = $-22,0 \pm 46,9$; CZP (200 mg) = $-40,7 \pm 34$; CZP (400 mg) = $-53,5 \pm 69,1$; • infliksymab: <ul style="list-style-type: none"> ○ IMPACT1 (zapalenie palców punkty 0-3) – zmiana w 16. tygodniu (średnia (SD)) INX=$1,94 \pm 0,23$; Pbo = $0,58 \pm 0,20$ ○ IMPACT2 (% redukcja liczby pacjentów z zapaleniem palców) – zmiana w 14 tygodniu INX = -23; Pbo = -13; • adalimumab: przedstawiono jedynie wyniki uzyskane z fazy przedłużonej, w której pacjenci stosowali sam adalimumab; • golimumab: <ul style="list-style-type: none"> ○ średnia zmiana (SD) w 24 tygodniu w stosunku do wartości wejściowej: Pbo = $57,2 \pm 81,2$; GOL (łącznie 50/100 mg) = $76,6 \pm 53,5$; GOL (100 mg) = $83,0 \pm 45,9$; ○ zmiana w 24. tygodniu, polepszenie: GOL (łącznie 50/100 mg) 74%, GOL (100 mg) 82%, Pbo 28%; ○ zmiana w 52. tygodniu, polepszenie: Pbo 52%; GOL (łącznie 50/100 mg) 76,6%, GOL 100 mg 82%. <p>W niniejszym przeglądzie nie oceniano bezpieczeństwa antagonistów TNFα (w tym bezpieczeństwa certolizumabu).</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Felquer 2014	Brak informacji odnośnie źródeł finansowania; brak informacji odnośnie konfliktu interesów.	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności dostępnych metod leczenia zajęcia stawów obwodowych w łuszczykowym zapaleniu stawów;</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, EMBASE, baza danych Cochrane, abstrakty prezentowane na konferencjach: EULAR i American College of Rheumatology w latach 2010-2013;</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> od 2006 roku.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z ŁZS;</p> <p><u>Interwencja:</u> NSAIDs, antagonisty TNFα (w tym certolizumab), pozostałe innowacyjne środki i bioterapie;</p> <p><u>Komparator:</u> brak danych;</p> <p><u>Metodyka:</u> brak informacji.</p>	<p><u>Wnioski:</u> Spośród ocenianych w przeglądzie Rose 2014 leków biologicznych: certolizumab, infliksymab oraz ustekinumab, stanowią skuteczną opcję leczenia pacjentów z zapaleniem palców.</p> <p><u>Włączone badania:</u> certolizumab: RAPID-PsA; etanercept: Mease 2004; infliksymab: IMPACT i IMPACT2; adalimumab: ADEPT; golimumab: GO-REVEAL.</p> <p><u>Wyniki:</u> Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie tabelarycznej oraz w sposób opisowy przedstawili wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie. W zakresie większości analizowanych przez autorów niniejszego przeglądu wtórnego punktów końcowych uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianych antagonistów TNFα (w tym certolizumabu) w porównaniu do placebo.</p> <p>W niniejszym przeglądzie nie oceniano bezpieczeństwa antagonistów TNFα (w tym bezpieczeństwa certolizumabu).</p> <p><u>Wnioski:</u> Leki biologiczne (w tym certolizumab), stanowią skuteczną opcję leczenia pacjentów z ŁZS.</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Boehncke 2014	Brak informacji odnośnie źródeł finansowania; brak informacji odnośnie konfliktu interesów.	<u>Cel</u> : ocena dostępnych metod leczenia objawów skórnych łuszczyki w łuszczykowym zapaleniu stawów; <u>Przeszukane bazy</u> : PubMed, Embase; <u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem</u> : brak informacji.	<u>Populacja</u> : pacjenci z ŁZS, wykazujący objawy niniejszej choroby w obrębie stawów jak i objawy skórne; <u>Interwencja</u> : NSAIDs, antagonisty TNF α (w tym certolizumab), pozostałe innowacyjne środki i bioterapie; <u>Komparator</u> : brak danych; <u>Metodyka</u> : autorzy poszukiwali badań oceniających zmiany łuszczykowe za pomocą indeksu PASI.	<u>Włączone badania</u> : certolizumab: RAPID-PsA; etanercept: Mease 2004; infliksymab: IMPACT2; adalimumab: ADEPT; golimumab: GO-REVEAL. <u>Wyniki</u> : Autorzy niniejszego przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników, jedynie w formie tabelarycznej oraz w sposób opisowy przedstawili wyniki związane z odpowiedzią PASI, uzyskane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie: <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab: PASI75 w 24. tygodniu – 47%; • etanercept: PASI75 w 24. tygodniu: 23%; • infliksymab: PASI75 w 14. tygodniu – 64%; • adalimumab: PASI75 w 48. tygodniu – 58%; • golimumab: : PASI75 w 14. tygodniu –40% (50 mg) i 58% (100 mg); W niniejszym przeglądzie nie oceniano bezpieczeństwa antagonistów TNF α (w tym bezpieczeństwa certolizumabu). <u>Wnioski</u> : Oceniane leki biologiczne (w tym certolizumab) są również skuteczne w leczeniu łuszczyki.

NSAID – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SFR - Society for Rheumatology; EULAR – The European League Against Rheumatism; Pbo – placebo; GOL – golimumab;* w niniejszej tabeli przedstawiono jedynie wyniki uzyskane w krótszym horyzoncie czasu (nie analizowano wyników uzyskanych z badań przedłużonych, w których pacjenci stosowali jedynie ocenianą interwencję).

We wszystkich opisanych opracowaniach wtórnych, autorzy oceniali przede wszystkim skuteczność certolizumabu oraz innych antagonistów TNF α (w żadnym z opracowań wtórnych nie poruszono kwestii bezpieczeństwa antagonistów TNF α (w tym certolizumabu)), stosowanych w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Głównymi badaniami, na podstawie których dokonywano oceny certolizumabu oraz pozostałych leków biologicznych były:

- certolizumab - RAPID-PsA;
- etanercept: Mease 2000 i Mease 2004;
- infliksymab: IMPACT i IMPACT2;
- adalimumab: ADEPT;
- golimumab: GO-REVEAL.

Wszystkie powyżej wymienione badania spełniły również kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W żadnym z włączonych opracowań wtórnych nie przeprowadzono syntezy ilościowej wyników. Autorzy zidentyfikowanych przeglądów przedstawili jedynie w formie tabelarycznej, bądź w sposób opisowy wyniki raportowane w poszczególnych badaniach klinicznych oceniających skuteczność leków biologicznych w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

W zakresie większości analizowanych (w opisanych opracowaniach wtórnych) punktów końcowych uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść ocenianych antagonistów TNF α (w tym certolizumabu) w porównaniu do placebo.

Podsumowując, z dostępnych badań wtórnych wynika, że antagoniści TNF α (w tym certolizumab) stanowią skuteczną opcje leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

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

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego – skala Jadad

Oceny badań włączonych do opracowania dokonano na podstawie 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*:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

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

Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaślepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena w skali JADAD
Certolizumab vs placebo						
RAPID-PsA	1	1	1	0	1	4
Adalimumab vs placebo						
ADEPT	1	0	1	0	1	3
Genovese 2007	1	1	1	0	1	4
Etanercept vs placebo						
Mease 2000	1	0	1	1	1	4
Mease 2004	1	0	1	1	1	4
Infliksymab vs placebo						
IMPACT	1	0	1	1	1	4
IMPACT 2	1	1	1	1	1	5
Golimumab vs placebo						
GO-REVEAL	1	1	1	0	1	4

Szczegółowe wnioski dla poszczególnych porównań przedstawiono poniżej.

Certolizumab vs placebo

Badanie RAPID-PsA porównujące certolizumab z placebo było wysokiej jakości – uzyskało 4 punkty w pięciostopniowej skali Jadad.

Adalimumab vs placebo

Badania dotyczące adalimumabu były umiarkowanej i wysokiej jakości zgodnie z kryteriami oceny Jadad. Badanie ADEPT uzyskało 3 punkty w skali Jadad, natomiast badanie Genovese 2007 – 4 punkty w skali Jadad. Umiarkowana jakość badania ADEPT wynikała z braku opisu metody randomizacji oraz metody zaślepienia.

Etanercept vs placebo

Oba badania porównujące etanercept z placebo były wysokiej jakości – uzyskały po 4 punkty w skali Jadad.

Infliksymab vs placebo

Badania dotyczące infliksymabu były wysokiej jakości – badanie IMPACT uzyskało 4 punkty, natomiast badanie IMPACT 2 – 5 punktów w skali Jadad.

Golimumab vs placebo

Badanie GO-REVEAL było wysokiej jakości i uzyskało 4 punkty w skali Jadad.

Podsumowując, przeważająca większość włączonych do przeglądu badań była wysokiej jakości – 6 badań uzyskało 4 punkty w skali Jadad, a 1 badanie – 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości – uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę wyników pierwotnych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu do następujących opcji terapeutycznych:

- porównanie bezpośrednie:
 - placebo,
- porównanie pośrednie:
 - adalimumab,
 - etanercept,
 - infliksymab,
 - golimumab.

5.1 Certolizumab vs placebo

Do porównania certolizumabu z placebo włączono jedno randomizowane badanie kliniczne zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych – RAPID-PsA. Poszczególne punkty końcowe analizowane były w 3 grupach związanych z podawaną dawką leku:

- 200 mg podawane raz na 2 tygodnie,
- 400 mg podawane raz na 4 tygodnie,
- grupa łączona, w której analizowano połączone wyniki z obu wcześniej wymienionych grup.

5.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu pegol w odniesieniu do placebo pod względem następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ACR20 – pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności,**
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- poszczególne komponenty odpowiedzi ACR,
- jakość życia.

Uwaga: Badanie nie było zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

5.1.1.1 Odpowiedź ACR20

Analiza wykazała, że we wszystkich grupach otrzymujących certolizumab (200 mg, 400 mg oraz w grupie połączonych dawek) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	80 (58,0)	136	33 (24,3)	2,39 (1,72; 3,32)	<0,0001	2,97 (2,2; 4,4)
	400 mg	135	70 (51,9)	136	33 (24,3)	2,14 (1,52; 3,00)	<0,0001	3,62 (2,6; 6,1)
	łączona	273	150 (54,9)	136	33 (24,3)	2,26 (1,65; 3,11)	<0,0001	3,26 (2,5; 4,7)

Również w subgroupach pacjentów ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh (pacjenci stosujący uprzednio 1 LMPCh oraz pacjenci stosujący uprzednio co najmniej 2 LMPCh) zaobserwowano istotnie statystycznie większą odpowiedź wg kryteriów ACR20 we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – analiza w subgroupach ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Dawka certolizumabu	Subgrupa	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
200 mg	1 LMPCh	61	42 (68,9)	74	22 (29,7)	2,32 (1,57; 3,42)	<0,0001	2,56 (1,8; 4,3)
	≥ 2 LMPCh	73	38 (52,1)	60	11 (18,3)	2,84 (1,59; 5,06)	0,0004	2,97 (2,0; 5,4)
400 mg	1 LMPCh	72	42	74	22 (29,7)	1,96 (1,31; 2,93)	0,0010	3,50 (2,3; 7,6)
	≥ 2 LMPCh	60	28	60	11 (18,3)	2,55 (1,40; 4,63)	0,0022	3,53 (2,3; 8,1)
łączona	1 LMPCh	133	84	74	22 (29,7)	2,12 (1,46; 3,09)	0,0001	2,99 (2,1; 5,0)

≥ 2 LMPCh	133	66	60	11 (18,3)	2,71 (1,54; 4,74)	0,0005	3,20 (2,3; 5,5)
-----------	-----	----	----	--------------	----------------------	--------	--------------------

W 24. tygodniu badania RAPID-PsA zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w porównaniu do grupy kontrolnej – patrz poniższa tabela.

Tabela 9. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	88 (63,8)	136	32 (23,5)	2,71 (1,95; 3,76)	<0,0001	2,49 (2,0; 3,4)
	400 mg	135	76 (56,3)	136	32 (23,5)	2,39 (1,71; 3,35)	<0,0001	3,05 (2,3; 4,6)
	łączona	273	164 (59,4)	136	32 (23,5)	2,55 (1,86; 3,51)	<0,0001	2,74 (2,2; 3,7)

5.1.1.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Analiza wykazała, że we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	50 (36,2)	136	15 (11,0)	3,29 (1,94; 5,56)	<0,0001	3,97 (2,9; 6,4)
	400 mg	135	44 (32,6)	136	15 (11,0)	2,96 (1,73; 5,05)	0,0001	4,64 (3,2; 8,3)
	łączona	273	94 (34,4)	136	15 (11,0)	3,12 (1,88; 5,17)	<0,0001	4,27 (3,2; 6,4)

W 24. tygodniu badania również osiągnięto istotny statystycznie wynik na korzyść certolizumabu we wszystkich analizowanych grupach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) – patrz poniższa tabela.

Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	61 (44,2)	136	17 (12,5)	3,54 (2,18; 5,73)	<0,0001	3,15 (2,4; 4,6)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	17 (12,5)	3,20 (1,96; 5,23)	<0,0001	3,64 (2,7; 5,7)
	łączona	273	115 (42,1)	136	17 (12,5)	3,37 (2,11; 5,37)	<0,0001	3,38 (2,7; 4,6)

5.1.1.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	34 (24,6)	136	4 (2,9)	8,38 (3,06; 22,97)	<0,0001	4,61 (3,4; 7,2)
	400 mg	135	17 (12,6)	136	4 (2,9)	4,28 (1,48; 12,39)	0,0073	10,36 (6,3; 29,6)
	łączona	273	51 (18,7)	136	4 (2,9)	6,35 (2,34; 17,21)	0,0003	6,35 (4,7; 9,7)

Również w 24. tygodniu uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) pod względem tego punktu końcowego – patrz poniższa tabela.

Tabela 13. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	39 (28,3)	136	6 (4,4)	6,41 (2,80; 14,64)	<0,0001	4,19 (3,1; 6,4)

400 mg	135	32 (23,7)	136	6 (4,4)	5,37 (2,32; 12,43)	0,0001	5,18 (3,7; 8,8)
łączona	273	71 (26,0)	136	6 (4,4)	5,89 (2,63; 13,22)	<0,0001	4,63 (3,6; 6,5)

5.1.1.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) niż w grupie placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	101 (73,2)	136	52 (38,2)	1,91 (1,51; 2,42)	<0,0001	2,86 (2,2; 4,2)
	400 mg	135	89 (65,9)	136	52 (38,2)	1,72 (1,35; 2,20)	<0,0001	3,61 (2,6; 6,1)
	łączona	273	190 (69,6)	136	52 (38,2)	1,82 (1,45; 2,29)	<0,0001	3,19 (2,4; 4,6)

Również w 24. tygodniu badania RAPID-PsA odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC we wszystkich grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w odniesieniu do grupy placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 15. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	138	108 (78,3)	136	45 (33,1)	2,37 (1,83; 3,05)	<0,0001	2,21 (1,8; 2,9)
	400 mg	135	104 (77,0)	136	45 (33,1)	2,33 (1,80; 3,01)	<0,0001	2,28 (1,8; 3,0)
	łączona	273	212 (77,7)	136	45 (33,1)	2,35 (1,83; 3,01)	<0,0001	2,24 (1,9; 2,8)

5.1.1.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Analiza wykazała, że we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągnął poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	62 (68,9)	86	23 (26,7)	2,58 (1,77; 3,75)	<0,0001	2,37 (1,8; 3,5)
	400 mg	76	48 (63,2)	86	23 (26,7)	2,36 (1,60; 3,49)	<0,0001	2,75 (2,0; 4,5)
	łączona	166	110 (66,3)	86	23 (26,7)	2,48 (1,72; 3,57)	<0,0001	2,53 (1,9; 3,6)

Podobnie, istotny statystycznie wynik na korzyść certolizumabu odnotowano we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w 24. tygodniu obserwacji – patrz poniższa tabela.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	67 (74,4)	86	24 (27,9)	2,67 (1,86; 3,83)	<0,0001	2,15 (1,7; 3,0)
	400 mg	76	55 (72,4)	86	24 (27,9)	2,59 (1,80; 3,74)	<0,0001	2,25 (1,7; 3,3)
	łączona	166	122 (73,5)	86	24 (27,9)	2,63 (1,85; 3,74)	<0,0001	2,19 (1,7; 2,9)

5.1.1.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Analiza wykazała, że we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów

osiągnął poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	42 (46,7)	86	12 (14,0)	3,34 (1,89; 5,91)	<0,0001	3,06 (2,2; 5,0)
	400 mg	76	36 (47,4)	86	12 (14,0)	3,39 (1,91; 6,04)	<0,0001	2,99 (2,1; 5,0)
	łączona	166	78 (47,0)	86	12 (14,0)	3,37 (1,94; 5,83)	<0,0001	3,03 (2,3; 4,4)

Istotny statystycznie wynik na korzyść wszystkich analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) uzyskano również w 24. tygodniu obserwacji badania RAPID-PsA – patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	56 (62,2)	86	13 (15,1)	4,12 (2,43; 6,97)	<0,0001	2,12 (1,7; 2,9)
	400 mg	76	46 (60,5)	86	13 (15,1)	4,00 (2,35; 6,82)	<0,0001	2,20 (1,7; 3,1)
	łączona	166	102 (61,4)	86	13 (15,1)	4,06 (2,43; 6,80)	<0,0001	2,16 (1,8; 2,8)

5.1.1.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	20 (22,2)	86	4 (4,7)	4,78 (1,70; 13,41)	0,003	5,69 (3,7; 12,7)
	400 mg	76	15 (19,7)	86	4 (4,7)	4,24 (1,47; 12,23)	0,0075	6,63 (4,0; 19,6)
	łączona	166	35 (21,1)	86	4 (4,7)	4,53 (1,67; 12,34)	0,0031	6,09 (4,2; 11,4)

W 24. tygodniu obserwacji również uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 21. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-PsA	200 mg	90	42 (46,7)	86	5 (5,8)	8,03 (3,33; 19,33)	<0,0001	2,45 (1,9; 3,4)
	400 mg	76	27 (35,5)	86	5 (5,8)	6,11 (2,48; 15,07)	0,0001	3,37 (2,4; 5,6)
	łączona	166	69 (41,6)	86	5 (5,8)	7,15 (3,00; 17,06)	<0,0001	2,80 (2,2; 3,7)

5.1.1.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR).

Terapia z zastosowaniem certolizumabu (we wszystkich analizowanych grupach 200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) skutkowała statystycznie istotnym polepszeniem poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR (ocena bólu przez pacjenta, zmiana wyniku HAQ-DI) w 12. tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 22. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		

Ocena bólu przez pacjenta**							
RAPID-PsA	200 mg	138	-26,90 (28,70)	136	-9,90 (21,00)	-17,00 (-22,95; -11,05)	<0,0001
	400 mg	135	-22,50 (23,40)	136	-9,90 (21,00)	-12,60 (-17,90; -7,30)	<0,0001
	łączona*	273	-24,72 (28,70)	136	-9,90 (21,00)	-14,82 (-19,73; -9,92)	<0,0001
Zmiana wyniku HAQ-DI							
RAPID-PsA	200 mg	138	-0,45 (0,56)	136	-0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)	<0,001
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	136	-0,16 (0,36)	-0,23 (-0,33; -0,13)	<0,001
	łączona*	273	-0,42 (0,56)*	136	-0,16 (0,36)	-0,26 (-0,36; -0,16)	<0,001

* Wartość dla łączonej grupy została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg.

** Skala VAS.

Wyjściowe wartości odnośnie zmiany wyniku HAQ-DI pochodzą z suplementu do publikacji, natomiast ocena bólu przez pacjenta z publikacji Gladman 2014.

Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść analizowanych grup certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupa łączona) w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Liczba obrzękniętych stawów**							
RAPID-PsA	200 mg	138	-7,90 (8,70)	136	-0,50 (9,20)	-7,40 (-9,52; -5,28)	<0,0001
	400 mg	135	-7,40 (6,50)	136	-0,50 (9,20)	-6,90 (-8,80; -5,00)	<0,0001
	łączona*	273	-7,65 (8,70)	136	-0,50 (9,20)	-7,15 (-9,01; -5,29)	<0,0001
Liczba tkliwych stawów***							
RAPID-PsA	200 mg	138	-13,00 (14,60)	136	-2,90 (11,50)	-10,10 (-13,21; -6,99)	<0,0001
	400 mg	135	-10,20 (12,60)	136	-2,90 (11,50)	-7,30 (-10,17; -4,43)	<0,0001
	łączona*	273	-11,62 (14,60)	136	-2,90 (11,50)	-8,72 (-11,31; -6,12)	<0,0001
Ocena bólu przez pacjenta****							

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

	200 mg	138	-28,60 (28,80)	136	-11,20 (21,80)	-17,40 (-23,44; -11,36)	<0,0001
RAPID-PsA	400 mg	135	-28,40 (25,50)	136	-11,20 (21,80)	-17,20 (-22,85; -11,55)	<0,0001
	łączona*	273	-28,50 (28,80)	136	-11,20 (21,80)	-17,30 (-22,31; -12,29)	<0,0001
Ocena aktywności choroby przez pacjenta****							
	200 mg	138	-29,20 (28,40)	136	-8,00 (24,00)	-21,20 (-27,42; -14,98)	<0,0001
RAPID-PsA	400 mg	135	-27,80 (25,30)	136	-8,00 (24,00)	-19,80 (-25,67; -13,93)	<0,0001
	łączona*	273	-28,51 (28,40)	136	-8,00 (24,00)	-20,51 (-25,76; -15,25)	<0,0001
Ocena aktywności choroby przez lekarza****							
	200 mg	138	-37,20 (21,10)	136	-16,50 (24,60)	-20,70 (-26,13; -15,27)	<0,0001
RAPID-PsA	400 mg	135	-37,10 (23,70)	136	-16,50 (24,60)	-20,60 (-26,35; -14,85)	<0,0001
	łączona*	273	-37,15 (23,70)	136	-16,50 (24,60)	-20,65 (-25,65; -15,65)	<0,0001
Zmiana wyniku HAQ-DI							
	200 mg	138	-0,52 (0,66)	136	-0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)	<0,001
RAPID-PsA	400 mg	135	-0,43 (0,54)	136	-0,17 (0,43)	-0,26 (-0,38; -0,14)	<0,001
	łączona*	273	-0,48 (0,66)*	136	-0,17 (0,43)	-0,31 (-0,43; -0,19)	<0,001

* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg.

** 0-66 stawów.

*** 0-68 stawów.

**** skala VAS.

Wyjściowe wartości poszczególnych ocenianych komponentów odpowiedzi ACR pochodzą z suplementu do publikacji.

5.1.1.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS, PsAQOL, DLQI).

Terapia z zastosowaniem certolizumabu (we wszystkich analizowanych grupach 200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) skutkowała statystycznie istotną poprawą stanu pacjentów w 12. tygodniu badania (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS w przypadku dawki certolizumabu 400 mg, w zakresie tej grupy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy certolizumabem 400 mg a placebo) – patrz tabela poniżej.

Tabela 24. Ocena jakości życia w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS							
RAPID-PsA	200 mg	138	7,50 (9,10)	136	1,80 (6,10)	5,70 (3,87; 7,53)	<0,0001
	400 mg	135	6,70 (7,70)	136	1,80 (6,10)	4,90 (3,25; 6,55)	<0,0001
	łączona*	273	7,10 (9,10)	136	1,80 (6,10)	5,30 (3,82; 6,79)	<0,0001
SF-36 MCS							
RAPID-PsA	200 mg	138	4,90 (10,00)	136	1,40 (8,60)	3,50 (1,29; 5,71)	0,0021
	400 mg	135	2,40 (8,70)	136	1,40 (8,60)	1,00 (-1,06; 3,06)	0,3422
	łączona*	273	3,66 (10,00)	136	1,40 (8,60)	2,26 (0,39; 4,13)	0,0181
PsAQOL							
RAPID-PsA	200 mg	138	-3,60 (4,60)	136	-1,00 (4,10)	-2,60 (-3,63; -1,57)	<0,0001
	400 mg	135	-2,80 (4,90)	136	-1,00 (4,10)	-1,80 (-2,88; -0,72)	0,0012
	łączona*	273	-3,20 (4,90)	136	-1,00 (4,10)	-2,20 (-3,11; -1,30)	<0,0001
DLQI							
RAPID-PsA	200 mg	138	-5,80 (6,90)	136	-1,1 (5,4)	-4,70 (-6,17; -3,23)	<0,0001
	400 mg	135	-4,50 (6,20)	136	-1,1 (5,4)	-3,40 (-4,78; -2,02)	<0,0001
	łączona*	273	-5,16 (6,90)	136	-1,1 (5,4)	-4,06 (-5,28; -2,84)	<0,0001

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*); PsAQOL - Ocena jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. *Psoriatic Arthritis Quality of Life*); DLQI - wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

* Wartość dla łączonej grupy została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg.

Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z publikacji Gladman 2014.

Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanych grup certolizumabu w zakresie poprawy stanu pacjentów (200 mg, 400 mg oraz grupa łączona) w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS							
RAPID-PsA	200 mg	138	8,4 (10,1)	136	2,1 (7,2)	6,30 (4,23; 8,37)	<0,0001
	400 mg	135	7,6 (8,1)	136	2,1 (7,2)	5,50 (3,67; 7,33)	<0,0001
	łączona*	273	8 (10,1)	136	2,1 (7,2)	5,90 (4,20; 7,61)	<0,0001
SF-36 MCS							
RAPID-PsA	200 mg	138	5,5 (10,2)	136	0,7 (9,9)	4,80 (2,42; 7,18)	0,0001
	400 mg	135	3,5 (9,6)	136	0,7 (9,9)	2,80 (0,48; 5,12)	0,0188
	łączona*	273	4,51 (10,2)	136	0,7 (9,9)	3,81 (1,75; 5,87)	0,0003
PsAQOL							
RAPID-PsA	200 mg	138	-4,4 (5,1)	136	-1,3 (4,7)	-3,10 (-4,26; -1,94)	<0,0001
	400 mg	135	-3,3 (5,1)	136	-1,3 (4,7)	-2,00 (-3,17; -0,83)	0,0009
	łączona*	273	-3,86 (5,1)	136	-1,3 (4,7)	-2,56 (-3,55; -1,56)	<0,0001
DLQI							
RAPID-PsA	200 mg	138	-6,3 (7,5)	136	-1,4 (5,2)	-4,90 (-6,43; -3,37)	<0,0001
	400 mg	135	-5,2 (6,2)	136	-1,4 (5,2)	-3,80 (-5,16; -2,44)	<0,0001
	łączona*	273	-5,76 (7,5)	136	-1,4 (5,2)	-4,36 (-5,60; -3,11)	<0,0001

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*); PsAQOL - Ocena jakości życia w łuszczykowym zapaleniu stawów (ang. *Psoriatic Arthritis Quality of Life*); DLQI - wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

* Wartość dla łączonej grupy została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg.

Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z publikacji Gladman 2014.

5.1.2 Bezpieczeństwo

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-PsA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa (ze względu na fakt, że parametry oceny bezpieczeństwa

były drugorzędowymi parametrami oceny w badaniu) powinna być traktowana ze szczególną ostrożnością. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Dodatkowo interpretacja wyników analizy bezpieczeństwa oparta na publikowanych danych jest zaburzona ze względu na fakt, że populacja pacjentów otrzymujących placebo, która w 16. tygodniu nie uzyskiwała odpowiedzi na leczenie migrowała do grupy otrzymującej aktywne leczenie certolizumabem. Powoduje to, że dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, dla którego raportowane są działania niepożądane, zaburzeniu (na niekorzyść certolizumabu) ulega balans czasu ekspozycji, który dla placebo jest krótszy niż wynika to z horyzontu obserwacji.

Interpretując wyniki oceny bezpieczeństwa należy również zwrócić uwagę na szerokie zakresy przedziałów ufności (95% CI), które wynikają z niskiej liczby rejestrowanych zdarzeń niepożądanych.

W zakresie wyników porównania pośredniego bezpieczeństwa certolizumabu i analizowanych komparatorów (kolejne rozdziały), należy podkreślić znaczną heterogeniczność zarówno metodyczną jak i w zakresie populacji badanej porównywanych badań. Szczegółowo ocenę heterogeniczności analizowanych danych przedstawiono w rozdziałach odpowiednich dla poszczególnych porównań.

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania wymienionych niżej działań niepożądanych w horyzoncie 24-tygodniowej obserwacji:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Nie korygowana czasem ekspozycji, oparta na danych o odsetku (%) pacjentów z danymi działaniami niepożądany, analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);

- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była istotnie statystycznie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 12.

5.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego

5.2.1 Adalimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie adalimumabu z placebo wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa randomizowane badania kliniczne: ADEPT i Genovese 2007.

5.2.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę porównawczą skuteczności adalimumabu i placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- Odpowiedź PsARC,
- Odpowiedź PASI50,
- Odpowiedź PASI75,
- Odpowiedź PASI90,
- Poszczególne komponenty odpowiedzi ACR,
- Jakość życia.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

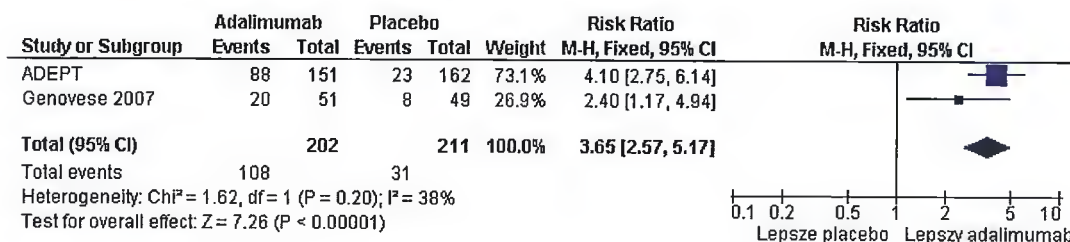
5.2.1.1.1 Odpowiedź ACR20

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. Tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	88 (58)	162	23 (14)	4,10 (2,75; 6,14)	<0,001	2,3 (1,4; 4,0)
Genovese 2007	51	20 (39)	49	8 (16)	2,40 (1,17; 4,94)	0,020	4,4 (1,2; 3,5)
Metaanaliza (fixed model)					3,65 (2,57; 5,17)	<0,001	2,6 (1,6; 4,3)

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	86 (57)	162	24 (15)	3,84 (2,59; 5,70)	<0,001	2,4 (1,4; 4,2)

5.2.1.1.2 Odpowiedź ACR50

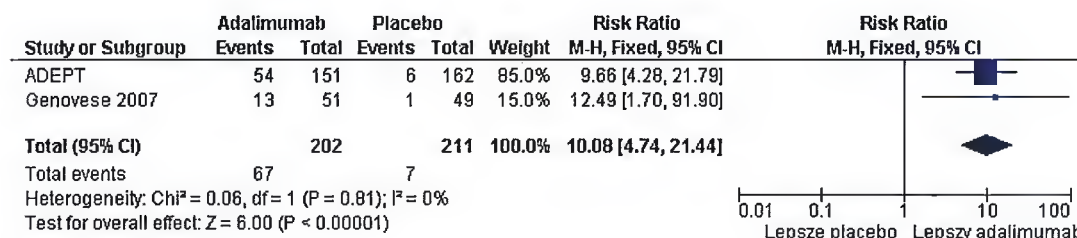
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	54 (36)	162	6 (4)	9,66 (4,28; 21,79)	<0,001	3,1 (1,3; 8,2)
Genovese 2007	51	13 (25,5)	49	1 (2,0)	12,49 (1,70; 91,90)	0,010	4,3 (0,5; 70,0)
Metaanaliza (fixed model)					10,08 (4,74; 21,44)	<0,001	3,3 (1,5; 8,1)

Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	59 (39,1)	162	10 (6,2)	6,33 (3,36; 11,92)	<0,001	3,0 (1,5; 6,8)

5.2.1.1.3 Odpowiedź ACR70

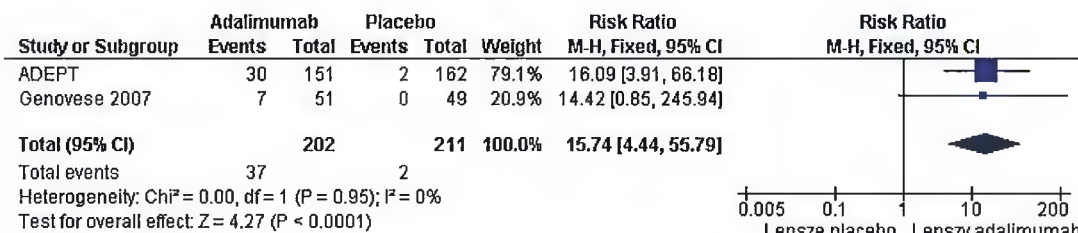
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	30 (19,9)	162	2 (1,2)	16,09 (3,91; 66,18)	<0,001	5,4 (1,2; 27,8)
Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	0 (0)	14,42 (0,85; 245,94)	0,070	-
Metaanaliza (fixed model)					15,74 (4,44; 55,79)	<0,001	7,2 (1,9; 30,7)

Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu w badaniu ADEPT odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	35(23,2)	162	2(1,2)	18,77 (4,59; 76,72)	<0,001	4,6 (1,5; 22,6)

5.2.1.1.4 Odpowiedź PsARC

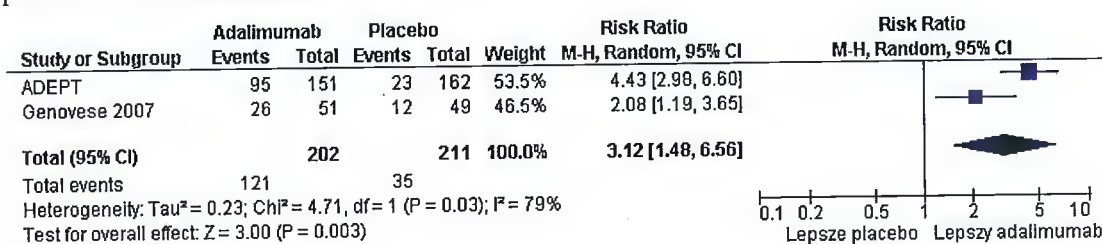
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	95 (62,9)	162	23 (14)	4,43 (2,98; 6,60)	< 0,001	2,1 (1,3; 3,6)
Genovese 2007	51	26 (51,0)	49	12 (24,5)	2,08 (1,19; 3,65)	0,010	3,8 (1,5; 21,5)
Metaanaliza (random model)					3,12 (1,48; 6,56)	0,003	2,8 (1,1; 12,6)

Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	151	91 (60,3)	162	37 (22,8)	2,64 (1,93; 3,60)	<0,001	2,7 (1,7; 4,7)

5.2.1.1.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	50 (72,5)	69	10 (14,5)	5,00 (2,77; 9,03)	<0,001	1,7 (0,9; 3,9)

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 35. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	52 (75,4)	69	8 (11,6)	6,50 (3,34; 12,64)	<0,001	1,6 (0,7; 3,7)

5.2.1.1.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 36. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			

ADEPT	69	34 (49,3)	69	3 (4,3)	11,33 (3,65; 35,17)	<0,001	2,2 (0,7; 8,7)
-------	----	-----------	----	---------	---------------------	--------	----------------

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	41 (59)	69	1 (1)	41,00 (5,80; 289,75)	<0,001	1,7 (0,2; 14,4)

5.2.1.1.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Analiza wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 38. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ADEPT	69	21 (30)	69	0 (0,0)	43,00 (2,66; 696,04)	0,008	3,3 (0,2; 83,1)

Analiza wykazała również istotnie statystycznie większą skuteczność adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – patrz tabela poniżej.

Tabela 39. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			

ADEPT	69	29 (42)	69	0 (0,0)	59,00 (3,68; 946,75)	0,004	2,4 (0,1; 51,5)
-------	----	---------	----	---------	----------------------	-------	-----------------

5.2.1.1.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR).

Terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała statystycznie istotnym polepszeniem poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu badania (wyjątek stanowi liczba obrzękniętych stawów oraz liczba tkliwych stawów, w zakresie powyższych punktów nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy adalimumabem a placebo) – patrz tabela poniżej.

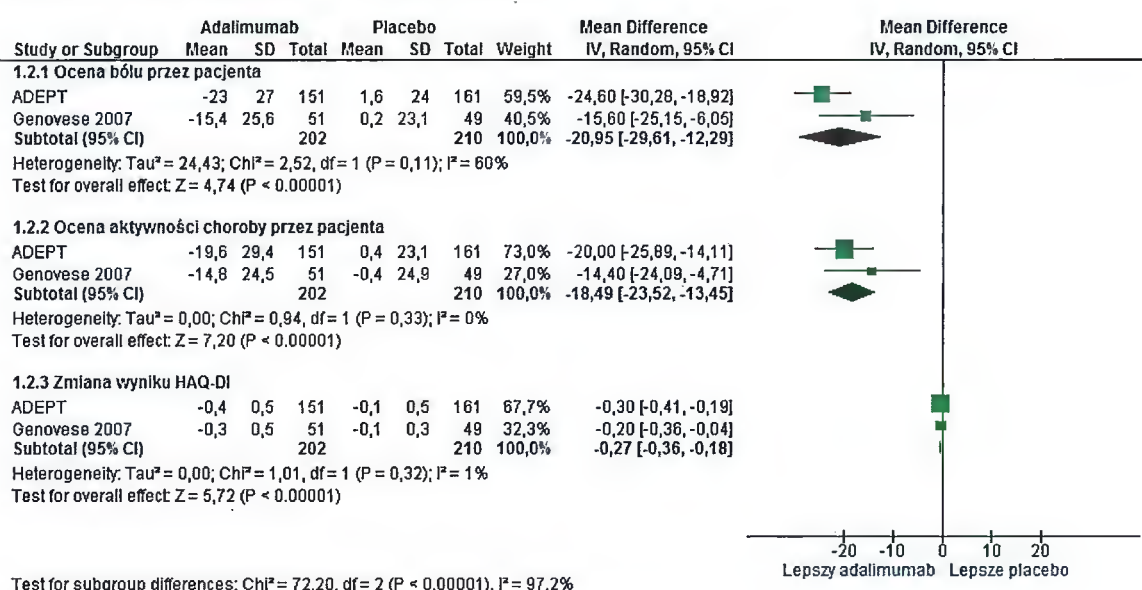
Tabela 40. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana wyniku HAQ-DI						
ADEPT*	151	-0,4 (0,5)	162	-0,1 (0,5)	-0,30 (-0,41; -0,19)	<0,001
Genovese 2007	51	-0,3 (0,5)	49	-0,1 (0,3)	-0,20 (-0,36; -0,04)	0,016
		Metaanaliza (random model)			-0,27 (-0,36; -0,18)	<0,0001
Ocena bólu przez pacjenta**						
ADEPT*	151	-23 (27)	161	1,6 (24)	-24,60 (-30,28; -18,92)	<0,0001
Genovese 2007	51	-15,4 (25,6)	49	0,2 (23,1)	-15,60 (-25,15; -6,05)	0,0018
		Metaanaliza (random model)			-20,95 (-29,61; -12,29)	<0,0001
Ocena aktywności choroby przez pacjenta**						
ADEPT*	151	-19,6 (29,4)	161	0,4 (23,1)	-20,00 (-25,89; -14,11)	<0,0001
Genovese 2007	51	-14,8 (24,5)	49	-0,4 (24,9)	-14,40 (-24,09; -4,71)	0,0044
		Metaanaliza (random model)			-18,49 (-23,52; -13,45)	<0,0001
Liczba obrzękniętych stawów***						
Genovese 2007	51	-5,7 (13,7)	49	-1,9 (11,5)	-3,80 (-8,75; 1,15)	0,1357
Liczba tkliwych stawów****						

Genovese 2007	51	-9,7 (17,3)	49	-6,2 (10,3)	-3,50 (-9,06; 2,06)	0,2198
Ocena aktywności choroby przez lekarza***						
Genovese 2007	51	-21,4 (22,4)	49	-9,7 (18,2)	-11,70 (-19,69; -3,71)	0,005

* Wyjściowe wartości poszczególnych ocenianych komponentów odpowiedzi ACR pochodzą z publikacji Gladman 2007.
 ** skala VAS.
 *** 0-76 stawów.
 ****0-78 stawów.

Rysunek 7. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.



Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść adalimumabu w stosunku do grupy placebo (w przypadku 24. tygodnia dysponowano jedynie wynikami uzyskanymi dla 3 komponentów odpowiedzi ACR: zmiany wyniku HAQ-DI, oceny bólu przez pacjenta oraz oceny aktywności choroby przez pacjenta) – patrz tabela poniżej.

Tabela 41. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana wyniku HAQ-DI						
ADEPT*	151	-0,4 (0,5)	162	-0,1 (0,4)	-0,30 (-0,40; -0,20)	<0,001

Ocena bólu przez pacjenta**						
ADEPT*	151	-24 (28,3)	161	0,6 (24,1)	-24,60 (-30,45; -18,75)	<0,0001
Ocena aktywności choroby przez pacjenta**						
ADEPT*	151	-21,1 (29,4)	161	0,6 (24,5)	-21,70 (-27,73; -15,67)	<0,0001

* Wyjściowe wartości poszczególnych ocenianych komponentów odpowiedzi ACR pochodzą z publikacji Gladman 2007.
** skala VAS.

5.2.1.1.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS, DLQI).

Terapia z zastosowaniem adalimumabu skutkowała statystycznie istotną poprawą stanu pacjentów w 12. tygodniu badania (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS, dla których nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy adalimumabem a placebo) – patrz tabela poniżej.

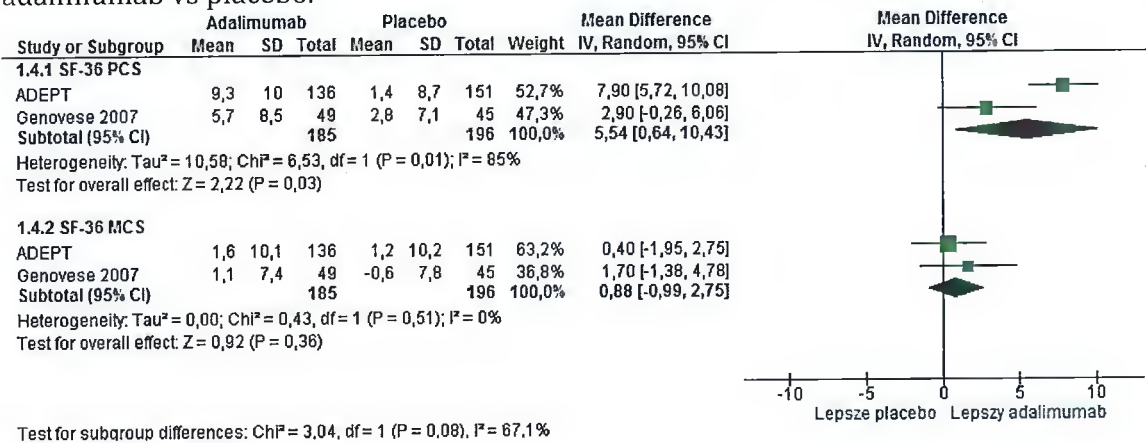
Tabela 42. Ocena jakości życia w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						
ADEPT*	136	9,3 (10)	151	1,4 (8,7)	7,90 (5,72; 10,08)	<0,0001
Genovese 2007	49	5,7 (8,5)	45	2,8 (7,1)	2,90 (-0,26; 6,06)	0,0751
	Metaanaliza (random model)				5,54 (0,64; 10,43)	0,03
SF-36 MCS						
ADEPT*	136	1,6 (10,1)	151	1,2 (10,2)	0,40 (-1,95; 2,75)	0,7390
Genovese 2007	49	1,1 (7,4)	45	-0,6 (7,8)	1,70 (-1,38; 4,78)	0,2822
	Metaanaliza (random model)				0,88(0,99; 2,75)	0,36
DLQI						
ADEPT*	66	-5,6 (5,6)	64	-0,4 (5,8)	-5,20 (-7,16; -3,24)	<0,0001
Genovese 2007	32	-3,4 (4,5)	28	-1,7 (5,3)	-1,70 (-4,21; 0,81)	0,1890
	Metaanaliza (random model)				-3,54 (-6,97; -0,12)	0,04

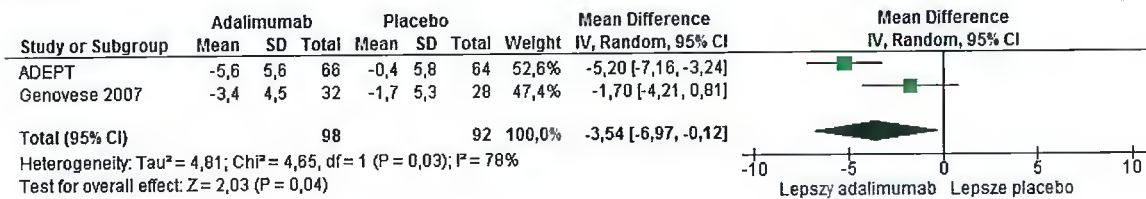
SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*); DLQI - wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

* Wyjściowe wartości, w przypadku kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS pochodzą z publikacji Mease 2005, natomiast w przypadku kwestionariusza DLQI z publikacji Gladman 2007.

Rysunek 8. Wyniki kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS w 12. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.



Rysunek 9. Wyniki kwestionariusza DLQI w 12. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.



Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść adalimumabu w zakresie poprawy stanu pacjentów w stosunku do grupy placebo (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS, dla których nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy adalimumabem a placebo) – patrz tabela poniżej.

Tabela 43. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab 40 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						
ADEPT*	140	9,3 (10,1)	150	1,4 (9,6)	7,90 (5,63; 10,17)	<0,0001
SF-36 MCS						

ADEPT*	140	1,8 (9,3)	152	0,6 (10,4)	1,20 (-1,06; 3,46)	0,2988
DLQI						
ADEPT*	66	-6,1 (6,3)	66	-0,7 (6,7)	-5,40 (-7,62; -3,18)	<0,0001

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*); DLQI - wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

* Wyjściowe wartości, w przypadku kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS pochodzą z publikacji Mease 2005, natomiast w przypadku kwestionariusza DLQI z publikacji Gladman 2007.

5.2.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia adalimumabu w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie adalimumabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna w grupie adalimumabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie adalimumabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia adalimumabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 12.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie punktów końcowych oceny bezpieczeństwa (drugorzędowych punktów końcowych).

5.2.2 Etanercept vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie etanerceptu z placebo, wykorzystane na użytek porównania pośredniego. Do porównania włączono dwa badania kliniczne: Mease 2000 i Mease 2004.

5.2.2.1 Skuteczność

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Poniżej zaprezentowano porównanie skuteczności etanerceptu i placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- poszczególne komponenty odpowiedzi ACR.

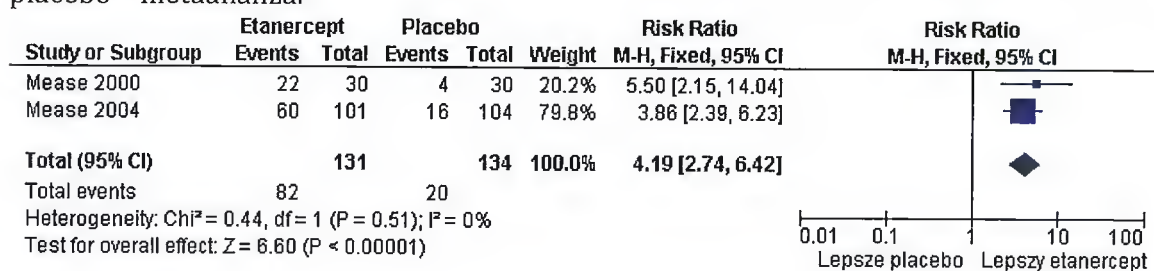
5.2.2.1.1 Odpowiedź ACR20

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	22 (73,3)	30	4 (13,3)	5,50 (2,15; 14,04)	<0,001	1,7 (0,6; 6,5)
Mease 2004	101	60 (59)	104	16 (15)	3,86 (2,39; 6,23)	<0,001	2,3 (1,2; 4,7)
Metaanaliza (fixed model)					4,19 (2,74; 6,42)	<0,001	2,1 (1,2; 3,9)

Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	58 (57)	104	21 (20)	2,84 (1,87; 4,32)	<0,001	2,7 (1,5; 5,7)

5.2.2.1.2 Odpowiedź ACR50

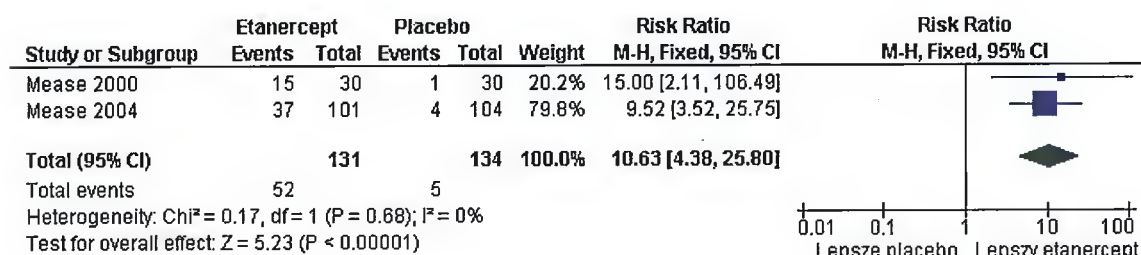
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	15 (50,0)	30	1 (3,3)	15,00 (2,11; 106,49)	0,007	2,1 (0,3; 27)
Mease 2004	101	37 (36,6)	104	4 (4,0)	9,52 (3,52; 25,75)	<0,001	3,1 (1,1; 3,1)
Metaanaliza (fixed model)					10,63 (4,38; 25,80)	<0,001	2,8 (1,1; 7,9)

Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	42 (42)	104	5 (5)	8,65 (3,57; 20,98)	<0,0001	2,72 (2,1; 3,8)

5.2.2.1.3 Odpowiedź ACR70

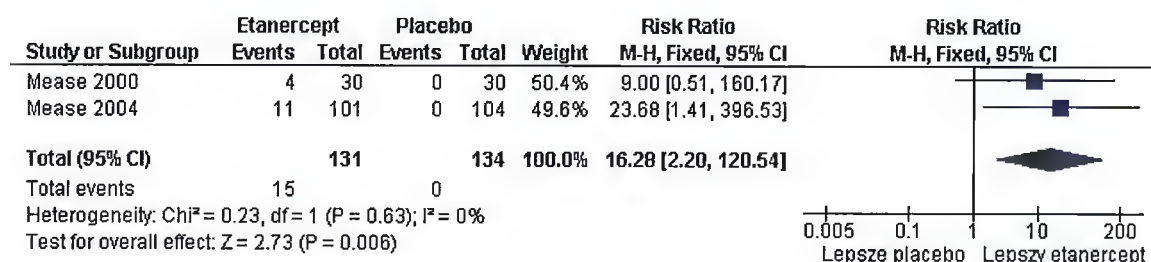
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 12. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	4 (13,3)	30	0 (0,0)	9,00 (0,51; 160,17)	0,130	-
Mease 2004	101	11 (10,9)	104	0 (0,0)	23,68 (1,41; 396,53)	0,030	9,2 (0,5; 507,3)
Metaanaliza (fixed model)					16,28 (2,20; 120,54)	0,006	17,5 (2,2; 223,3)

Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu wykazano porównywalną skuteczność etanerceptu i placebo pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Mease 2004	101	8 (8)	104	3 (3)	2,75 (0,75; 10,06)	0,1273

5.2.2.1.4 Odpowiedź PsARC

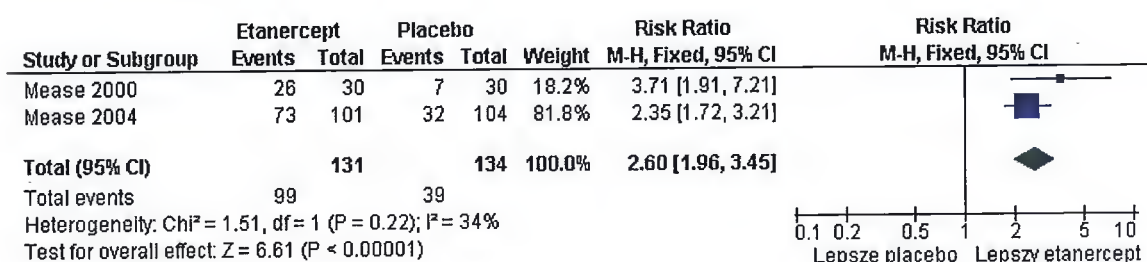
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tygodniu w grupie etanerceptu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	30	26 (86,7)	30	7 (23,3)	3,71 (1,91; 7,21)	0,001	1,6 (0,7; 4,7)
Mease 2004	101	73 (72,3)	104	32 (30,8)	2,35 (1,72; 3,21)	<0,001	2,4 (1,5; 4,5)
Metaanaliza (fixed model)					2,60 (1,96; 3,45)	<0,001	2,1 (1,4; 3,6)

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność etanerceptu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	101	71(70,3)	104	24(23,1)	3,05 (2,10; 4,42)	<0,001	2,1 (1,3; 3,9)

5.2.2.1.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu obserwacji był porównywalny w obu analizowanych grupach – patrz tabela poniżej.

Tabela 52. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p
	N	n (%)	N	n (%)		
Mease 2000	19	7 (36,8)	19	4 (21,1)	1,75 (0,61; 5,01)	0,300

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w porównaniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	66	31 (47,0)	62	11 (17,7)	2,65 (1,46; 4,80)	0,001	3,4 (1,5; 12,3)

5.2.2.1.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu niż w grupie placebo – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 54. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2000	19	5 (26,3)	19	0 (0)	11,00 (0,65; 186,02)	0,100	-

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 55. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Mease 2004	66	15 (22,7)	62	2 (3,2)	7,05 (1,68; 29,56)	0,008	5,1 (1,1; 45,6)

5.2.2.1.7 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym komponentów odpowiedzi ACR).

W przypadku badań dotyczących etanerceptu, wyniki odnośnie poszczególnych ocenianych komponentów ARC raportowane prawidłowo (raportowane w sposób umożliwiający obliczenie na ich podstawie własnych statystyk) były jedynie dla punktu końcowego dotyczącego zmiany wyniku HAQ-DI. W badaniu Mease 2000 wartości dla wszystkich ocenianych komponentów odpowiedzi ACR przedstawiono w postaci mediany.

W grupie etanerceptu odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie zmiany wartości HAQ-DI w 12. tygodniu względem grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.

Badanie	Etanercept 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Mease 2004	101	-0,59 (1,7)	104	-0,07 (0,2)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,003

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI (średnia [SE]: 1,1 [0,1]) i procentowej zmiany.

Odsetek pacjentów z poprawą wartości HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie etanerceptu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 57. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.

Badanie	Etanercept 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Mease 2004	101	-0,60 (1,5)	104	-0,07 (0,2)	-0,53 (-0,82; -0,24)	<0,001

* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI (średnia [SE]: 1,1 [0,1]) i procentowej zmiany.

5.2.2.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia etanerceptem w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie etanerceptu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie etanerceptu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie etanerceptu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia etanerceptem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 12.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie punktów końcowych oceny bezpieczeństwa (drugorzędowych punktów końcowych).

5.2.3 Infliksymab vs placebo

W niniejszym rozdziale przedstawiono porównanie infliksymabu i placebo. Porównanie objęło dwa badania zidentyfikowane w procesie przeszukiwania baz danych: badania IMPACT i IMPACT 2.

5.2.3.1 Skuteczność

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności infliksymabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- poszczególne komponenty odpowiedzi ACR,
- jakość życia.

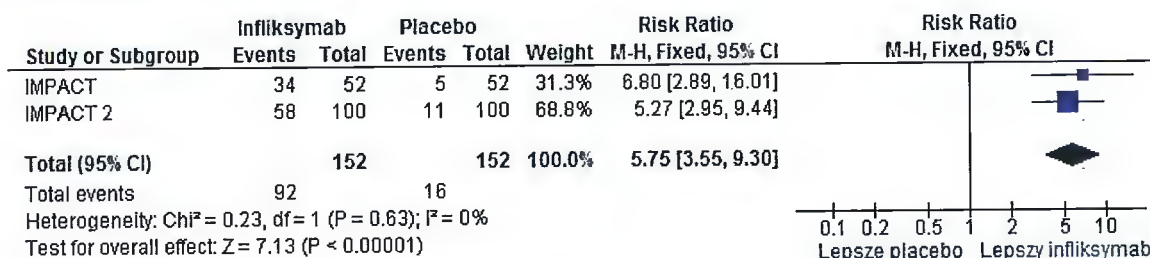
5.2.3.1.1 Odpowiedź ACR20

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 14. – 16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 58. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	34 (65,4)	52	5 (9,6)	6,80 (2,89; 16,01)	<0,0001	1,79 (1,4; 2,5)
IMPACT 2	100	58 (58,0)	100	11 (11,0)	5,27 (2,95; 9,44)	<0,0001	2,13 (1,7; 2,8)
Metaanaliza (fixed model)					5,75 (3,55; 9,30)	<0,0001	2,00 (1,7; 2,4)

Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu również odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 59. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	54 (54,0)	100	16 (16,0)	3,38 (2,08; 5,48)	<0,0001	2,63 (2,0; 3,9)

5.2.3.1.2 Odpowiedź ACR50

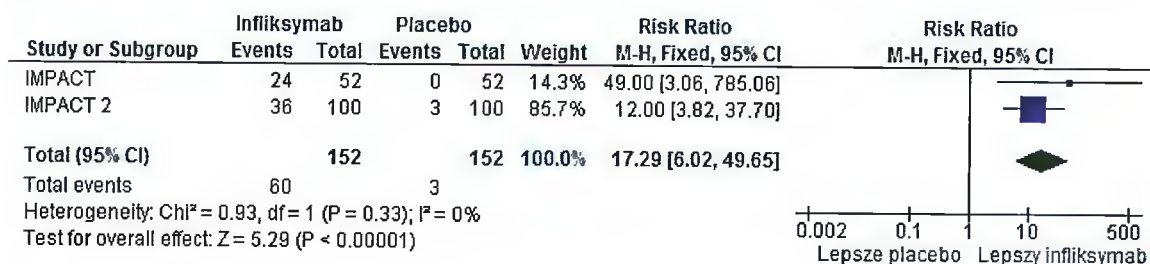
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 60. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	24 (46,2)	52	0 (0,0)	49,00 (3,06; 785,10)	0,0060	2,17 (1,7; 3,1)
IMPACT 2	100	36 (36,0)	100	3 (3,0)	12,00 (3,82; 37,70)	<0,0001	3,03 (2,3; 4,3)
Metaanaliza (fixed model)					17,29 (6,02; 49,66)	<0,0001	2,66 (2,2; 3,4)

Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu również odnotowano istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem tego punktu końcowego – patrz tabela poniżej.

Tabela 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	41 (41,0)	100	4 (4,0)	10,25 (3,81; 27,55)	<0,0001	2,70 (2,1; 3,8)

5.2.3.1.3 Odpowiedź ACR70

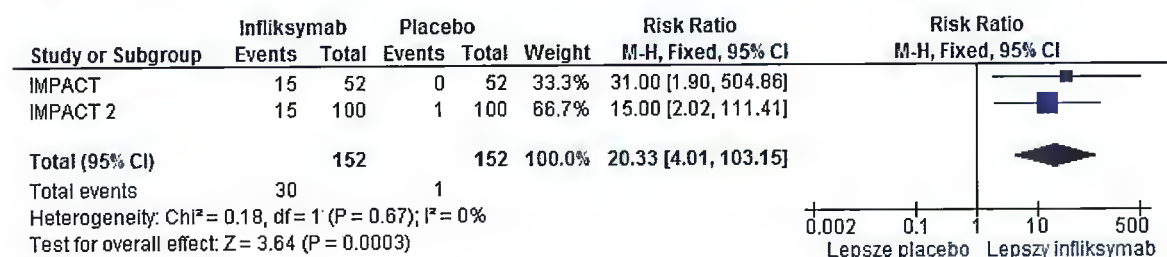
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	15 (28,8)	52	0 (0,0)	31,00 (1,90; 504,89)	0,016	3,47 (2,4; 6,0)
IMPACT 2	100	15 (15,0)	100	1 (1,0)	15,00 (2,02; 111,42)	0,008	7,14 (4,7; 14,8)
Metaanaliza (fixed model)					20,33 (4,01; 103,15)	0,0003	4,86 (2,8; 17,1)

Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo - metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie infliksymabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	27 (27,0)	100	2 (2,0)	13,50 (3,30; 55,26)	0,0003	4,00 (2,9; 6,3)

5.2.3.1.4 Odpowiedź PsARC

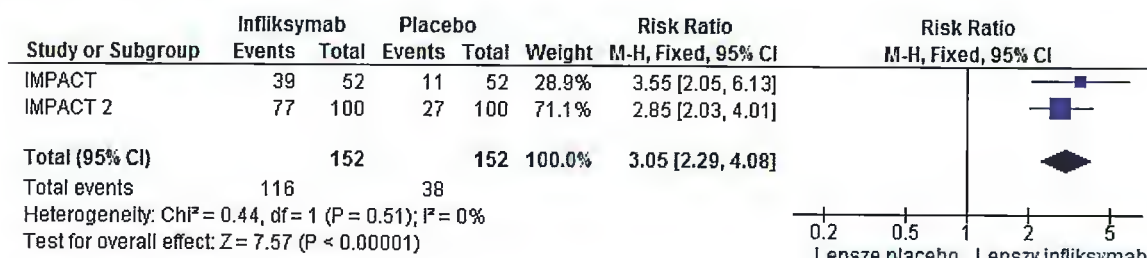
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	52	39 (75,0)	52	11 (21,2)	3,55 (2,05; 6,13)	<0,0001	1,86 (1,4; 2,7)
IMPACT 2	100	77 (77,0)	100	27 (27,0)	2,85 (2,03; 4,01)	<0,0001	2,00 (1,6; 2,6)
Metaanaliza (fixed model)					3,05 (2,29; 4,08)	<0,0001	1,95 (1,6; 2,4)

Rysunek 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



Również w 24. tygodniu odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w grupie infliksymabu w odniesieniu do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	100	70 (70,0)	100	32 (32,0)	2,85 (2,03; 4,01)	<0,0001	2,00 (1,6; 2,6)

5.2.3.1.5 Odpowiedź PASI50

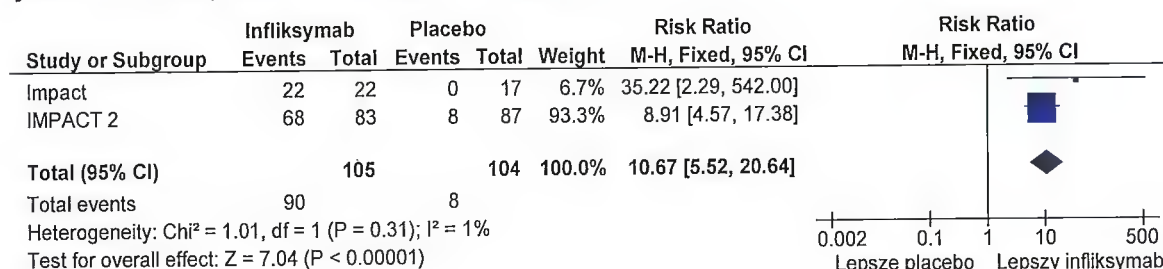
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 66. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	22 (100,0)	17	0 (0,0)	35,22 (2,29; 542,02)	0,011	1,00 (1,0; 1,0)
IMPACT 2	83	68 (81,9)	87	8 (9,2)	8,91 (4,57; 17,38)	<0,00001	1,37 (1,2; 1,6)
Metaanaliza (fixed model)					10,67 (5,52; 20,64)	<0,00001	-

Rysunek 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% był istotnie statystycznie wyższy w grupie infliksymabu w porównaniu z placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 67. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	62 (74,6)	87	7 (8,0)	9,28 (4,51; 19,10)	<0,00001	1,50 (1,3; 1,8)

5.2.3.1.6 Odpowiedź PASI75

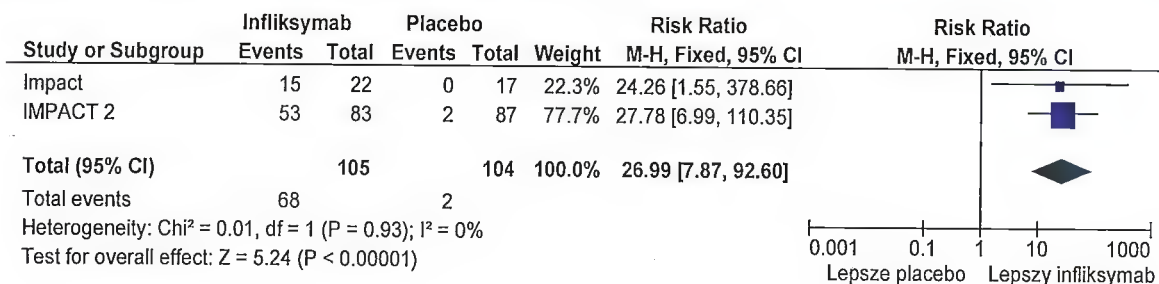
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 68. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	15 (68,2)	17	0 (0,0)	24,26 (1,55; 378,68)	0,0229	1,47 (1,1; 2,1)
IMPACT 2	83	53 (63,9)	87	2 (2,29)	27,78 (6,99; 110,35)	<0,00001	1,62 (1,4; 2,0)
Metaanaliza (fixed model)					26,99 (7,87; 92,60)	<0,00001	1,59 (1,4; 1,9)

Rysunek 19. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w odniesieniu do placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 69. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	50 (60,2)	87	1 (1,1)	52,41 (7,41; 370,78)	<0,00001	1,69 (1,4; 2,1)

5.2.3.1.7 Odpowiedź PASI90

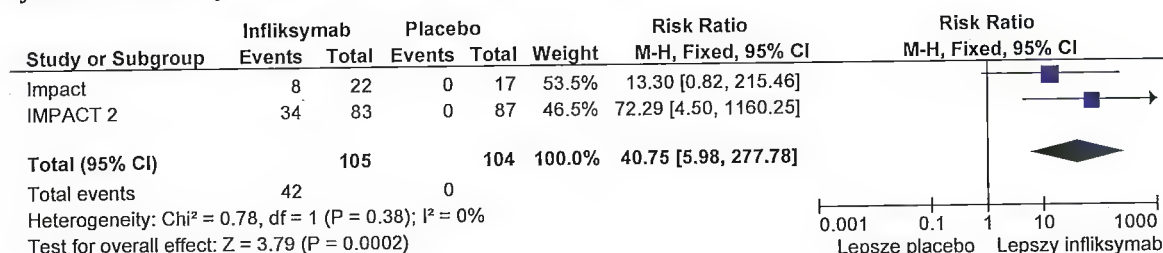
Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Metaanaliza dwóch włączonych do analizy badań wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. – 16. tygodniu – patrz tabela i rysunek poniżej.

Tabela 70. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT	22	8 (36,4)	17	0 (0,0)	13,30 (0,82; 215,47)	0,068	-
IMPACT 2	83	34 (41,0)	87	0 (0,0)	72,29 (4,50; 1160,31)	0,0025	2,44 (1,9; 3,3)
Metaanaliza (fixed model)					40,75 (5,98; 277,78)	0,0002	2,49 (2,0; 3,3)

Rysunek 20. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



W 24. tygodniu odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% wśród pacjentów przyjmujących infliksymab w odniesieniu do przyjmujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 71. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.

	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
IMPACT 2	83	32 (38,5)	87	0 (0,0)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,0029	2,59 (2,0; 3,6)

5.2.3.1.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR).

Terapia z zastosowaniem infliksymabu skutkowała statystycznie istotnym polepszeniem poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 14.-16. tygodniu badania (wyjątek stanowiły ocena bólu przez pacjenta oraz ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza, w zakresie powyższych punktów nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy infliksymabem a placebo) – patrz tabela poniżej.

Przy porównaniu pośrednim certolizumabu z infliksymabem nie uwzględniono punktów końcowych związanych z: oceną bólu przez pacjenta oraz oceną aktywności choroby przez pacjenta i lekarza, ze względu na niepewność odnośnie ich raportowania w analizowanych badaniach (IMPACT, IMPACT 2). W publikacjach nie było podane wprost czy niniejsze wartości stanowią procentową zmianę wyniku względem wartości wyjściowej, czy też podane są jako końcowy wynik uzyskany w skali VAS. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że są one podane jako procentowa zmiana wyniku względem wartości wyjściowej, jednak ze względu na zbyt dużą niepewność związaną z ich oszacowaniem, jak wspomniano powyżej, uzyskanych wyników nie uwzględniono przy porównaniu pośrednim z certolizumabem.

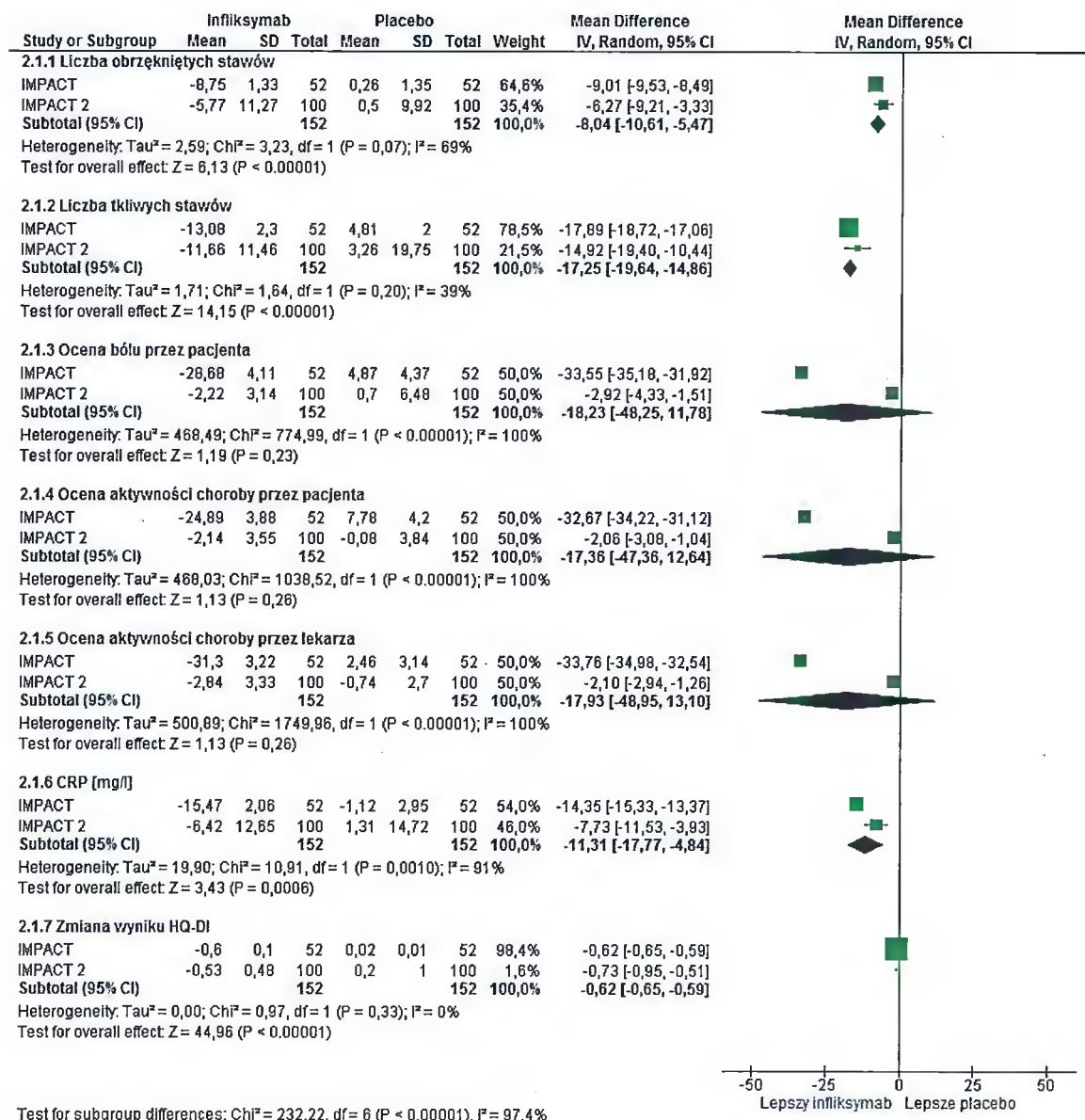
Tabela 72. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 14. i 16. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana wyniku HAQ-DI						
IMPACT*	52	-0,60 (0,10)	52	0,02 (0,01)	-0,62 (-0,65; -0,59)	<0,0001
IMPACT 2*	100	-0,53 (0,48)	100	0,20 (1,00)	-0,73 (-0,95; -0,51)	<0,0001
	Metaanaliza (random model)				-0,62 (-0,65; -0,59)	<0,001
Liczba obrzękniętych stawów**						
IMPACT*	52	-8,75 (1,33)	52	0,26 (1,35)	-9,01 (-9,53; -8,49)	<0,0001
IMPACT 2*	100	-5,77 (11,27)	100	0,5 (9,92)	-6,27 (-9,22; -3,33)	<0,0001
	Metaanaliza (random model)				-8,04 (-10,61; -5,47)	<0,001
Liczba tkliwych stawów***						
IMPACT*	52	-13,08 (2,3)	52	4,81 (2)	-17,90 (-18,72; -17,07)	<0,0001

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

IMPACT 2*	100	-11,66 (11,46)	100	3,26 (19,75)	-14,92 (-19,40; -10,45)	<0,0001
					-17,25 (-19,64; -14,86)	<0,001
Ocena bólu przez pacjenta****						
IMPACT*	52	-28,68 (4,11)	52	4,87 (4,37)	-33,55 (-35,18; -31,92)	<0,0001
IMPACT 2*	100	-2,22 (3,14)	100	0,7 (6,48)	-2,91 (-4,32; -1,50)	<0,0001
					-18,23 (-48,25; 11,78)	0,23
Ocena aktywności choroby przez pacjenta****						
IMPACT*	52	-24,89 (3,88)	52	7,78 (4,2)	-32,67 (-34,23; -31,12)	<0,0001
IMPACT 2*	100	-2,14 (3,55)	100	-0,08 (3,84)	-2,07 (-3,09; -1,04)	<0,0001
					-17,36 (-47,36; 12,64)	0,26
Ocena aktywności choroby przez lekarza****						
IMPACT	52	-31,3 (3,22)	52	2,46 (3,14)	-33,77 (-34,99; -32,54)	<0,0001
IMPACT 2	100	-2,84 (3,33)	100	-0,74 (2,7)	-2,11 (-2,95; -1,27)	<0,0001
					-17,93 (-48,95; 13,10)	0,26
<p>* Średnia (SD) na podstawie wartości wyjściowej poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR i procentowej zmiany (wartość procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).</p> <p>**0-66 stawów.</p> <p>*** 0-68 stawów.</p> <p>**** skala VAS.</p> <p>Wyjściowe wartości poszczególnych ocenianych komponentów odpowiedzi ACR pochodzą z publikacji Antoni 2005 (zarówno w przypadku badania IMPACT jak i IMPACT 2).</p>						

Rysunek 21. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.



Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść infliksymabu w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 73. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		

Zmiana wyniku HAQ-DI						
IMPACT 2*	100	-0,51 (0,47)	100	0,21 (1,1)	-0,72 (-0,95; -0,49)	<0,0001
Liczba obrzękniętych stawów**						
IMPACT 2*	100	-8,06 (6,3)	100	-3,38 (5,73)	-4,68 (-6,35; -3,01)	<0,0001
Liczba tkliwych stawów***						
IMPACT 2*	100	-13,31 (11,12)	100	-3,74 (9,16)	-9,57 (-12,39; -6,74)	<0,0001
Ocena bólu przez pacjenta****						
IMPACT 2*	100	-2,09 (3,04)	100	0,59 (6,74)	-2,68 (-4,13; -1,24)	0,0004
Ocena aktywności choroby przez pacjenta****						
IMPACT 2*	100	-1,9 (4,02)	100	-0,42 (2,68)	-1,47 (-2,42; -0,52)	0,0026
Ocena aktywności choroby przez lekarza****						
IMPACT 2*	100	-3,15 (2,57)	100	-1,06 (3,3)	-2,09 (-2,91; -1,27)	<0,0001

* Średnia (SD) na podstawie wartości wyjściowej poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR i procentowej zmiany (wartość procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).
 **0-66 stawów.
 *** 0-68 stawów.
 **** skala VAS.

Wyjściowe wartości poszczególnych ocenianych komponentów odpowiedzi ACR pochodzą z publikacji Antoni 2005.

5.2.3.1.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS).

Terapia z zastosowaniem infliksymabu skutkowała statystycznie istotną poprawą stanu pacjentów w 14. tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 74. Ocena jakości życia w 14. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						
IMPACT 2	100	9,1 (9,3)	100	1,1 (8,4)	8,00 (5,54; 10,46)	<0,0001
SF-36 MCS						
IMPACT 2	100	3,8 (11,1)	100	-1,2 (9,3)	5,00 (2,16; 7,84)	0,0007

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*).

Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść infliksymabu w zakresie poprawy stanu pacjentów w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 75. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						
IMPACT 2	100	7,7 (9,8)	100	1,3 (8,2)	6,40 (3,90; 8,90)	<0,0001
SF-36 MCS						
IMPACT 2	100	3,9 (11,9)	100	0,4 (11,6)	3,50 (0,24; 6,76)	0,0365

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*).

5.2.3.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia infliksymabem w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie infliksymabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie infliksymabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie infliksymabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia infliksymabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 12.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie punktów końcowych oceny bezpieczeństwa (drugorzędowych punktów końcowych).

5.2.4 Golimumab vs placebo

Poniżej przedstawiono porównanie golimumabu z placebo użyte na potrzeby porównania pośredniego. Do porównania zakwalifikowano w drodze przeszukiwania baz danych jedno randomizowane badanie kliniczne: GO-REVEAL. Analizowano wyłącznie dawkę golimumabu równą 50 mg, rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.

5.2.4.1 Skuteczność

Uwaga: Badanie nie było zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności golimumabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- poszczególne komponenty odpowiedzi ACR,
- jakość życia..

5.2.4.1.1 Odpowiedź ACR20

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy) był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

GO-REVEAL 146 74 (50,6) 113 10 (8,8) 5,73 (3,10; 10,57) <0,001 2,4 (1,2; 5,4)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	76 (52,0)	113	14 (12,3)	4,20 (2,51; 7,03)	<0,001	2,5 (1,3; 5,3)

5.2.4.1.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

GO-REVEAL	146	45 (30,8)	113	5 (4,4)	6,97 (2,86; 16,97)	<0,001	3,8 (1,4; 12,1)
-----------	-----	-----------	-----	---------	--------------------	--------	-----------------

5.2.4.1.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

5.2.4.1.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 82. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg	Placebo	RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
---------	-----------------	---------	-------------	-----------	--------------

	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	107 (73,3)	113	24 (21,2)	3,45 (2,39; 4,99)	<0,001	1,9 (1,2; 3,4)

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu z grupą placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	146	102(69,9)	113	33(29,2)	2,39 (1,76; 3,25)	<0,001	2,5 (1,5; 4,5)

5.2.4.1.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 84. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 85. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg	Placebo	RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
---------	-----------------	---------	-------------	-----------	--------------

	N	n (%)	N	n (%)			
GO-REVEAL	102	77 (75,5)	73	6 (8,2)	9,18 (4,23; 19,93)	<0,001	1,5 (0,6; 3,8)

5.2.4.1.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 86. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu również był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 87. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

5.2.4.1.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu obserwacji był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz poniższa tabela.

Tabela 88. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Również w 24. tygodniu odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% był istotnie statystycznie większy w grupie golimumabu w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 89. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.

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

5.2.4.1.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym HAQ-DI).

Zarówno w 14. jak i w 24. tygodniu obserwacji pacjenci leczeni golimumabem w dawce 50 mg uzyskali istotnie większą poprawę wyniku HAQ w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo – patrz tabela poniżej.

Redukcja wyniku HAQ-DI była istotna klinicznie w grupach przyjmujących golimumab dla kryteriów opracowanych przez Rigby 2011 i Barra 2009.^{45,46}

Tabela 90. Zmiana wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
GO-REVEAL	146	-0,31 (0,50)	113	-0,04 (0,44)	-0,27 (-0,39; -0,15)	<0,001

Tabela 91. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.

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

5.2.4.1.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS).

Terapia z zastosowaniem golimumabu skutkowała statystycznie istotną poprawą stanu pacjentów w 14. tygodniu badania (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS, dla których nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy golimumabem a placebo) – patrz tabela poniżej.

Tabela 92. Ocena jakości życia w 14. tygodniu leczenia – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						
GO-REVEAL	146	6,53 (8,88)	113	0,63 (7,68)	5,90 (3,88; 7,92)	<0,0001
SF-36 MCS						
GO-REVEAL	146	2,79 (10,27)	113	0,4 (11,39)	2,39 (-0,29; 5,07)	0,0817

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*).

Również w 24. tygodniu obserwacji uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść golimumabu w zakresie poprawy stanu pacjentów w stosunku do grupy placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 93. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		WMD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
SF-36 PCS						

GO-REVEAL	146	7,42 (9,17)	113	0,67 (8,72)	6,75 (4,56; 8,94)	<0,0001
SF-36 MCS						
GO-REVEAL	146	3,37 (10,55)	113	-0,6 (12,13)	3,97 (1,15; 6,79)	0,0061

SF-36 PCS – domena zdrowia fizycznego (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS domena zdrowia psychicznego (ang. *mental component summary*).

5.2.4.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia golimumabu w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,
- reakcji w miejscu podania leku.

W żadnej z grup nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Analiza pozostałych punktów oceny bezpieczeństwa wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie golimumabu;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania infekcji ogółem była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. *serious infections*) była porównywalna w grupie golimumabu;
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna w grupie golimumabu.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia golimumabem w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych .

12.

5.3 Certolizumab vs adalimumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z adalimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące adalimumab z placebo: ADEPT, Genovese 2007.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.3.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **niekorzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **falszywie zaniżony**):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem),
- Odmienna konstrukcja opcji early escape w badaniach RAPID-PsA i ADEPT (w badaniu Genovese 2007 nie było takiej możliwości) – w badaniu RAPID-PsA można spodziewać się potencjalnie zawyżonej odpowiedzi w grupie placebo ze względu na udział 43% pacjentów, którzy w 16. tygodniu przeszli do grup z certolizumabem; w badaniu ADEPT po 12. tygodniu pacjenci z obu grup, którzy nie wykazali zadowalającej odpowiedzi na leczenie otrzymywali dodatkowo MTX i kortykosteroidy, przy czym udział pacjentów przyjmujących MTX w obu grupach był zrównoważony (szczegółowe dane przedstawione są w aneksie 5). Różnice te mogą mieć wpływ na wynik porównania w 24. tygodniu,
- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy⁵), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniach RAPID-PsA i ADEPT niż w badaniu Genovese 2007. Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego,

⁵ W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje **niejasny**:

- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby,
- Leczenie różnymi lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność poszczególnych grup pacjentów,
- We wszystkich trzech badaniach pierwszy pomiar punktów końcowych dokonywany był w 12. tygodniu.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z adalimumabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść adalimumabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.3.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do adalimumabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności),**
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90
- poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR,
- jakości życia.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

5.3.2.1 Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie. Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 zarówno w 12. (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 94. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	2,39 (1,72; 3,32)	3,42 (2,08; 5,63)	0,70 (0,38; 1,27)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,84 (2,59; 5,70)	0,71 (0,42; 1,18)
400 mg	12	2,14 (1,52; 3,00)	3,42 (2,08; 5,63)	0,63 (0,34; 1,14)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,84 (2,59; 5,70)	0,62 (0,37; 1,05)
łączona	12	2,26 (1,65; 3,11)	3,42 (2,08; 5,63)	0,66 (0,37; 1,19)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,84 (2,59; 5,70)	0,66 (0,40; 1,10)

5.3.2.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg i grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz łączonej dawce) w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 95. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	3,29 (1,94; 5,56)	10,02 (4,71; 21,28)	0,33 (0,13; 0,82)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,33 (3,36; 11,92)	0,56 (0,25; 1,24)
400 mg	12	2,96 (1,73; 5,05)	10,02 (4,71; 21,28)	0,30 (0,12; 0,74)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,33 (3,36; 11,92)	0,51 (0,23; 1,13)
łączona	12	3,12 (1,88; 5,17)	10,02 (4,71; 21,28)	0,31 (0,13; 0,77)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,33 (3,36; 11,92)	0,53 (0,24; 1,17)

5.3.2.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 96. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	8,38 (3,06; 22,97)	15,75 (4,44; 55,82)	0,53 (0,11; 2,68)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	18,77 (4,59; 76,72)	0,34 (0,07; 1,75)
400 mg	12	4,28 (1,48; 12,39)	15,75 (4,44; 55,82)	0,27 (0,05; 1,42)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	18,77 (4,59; 76,72)	0,29 (0,06; 1,47)
łączonej	12	6,35 (2,34; 17,21)	15,75 (4,44; 55,82)	0,40 (0,08; 2,02)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	18,77 (4,59; 76,72)	0,31 (0,06; 1,59)

5.3.2.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 – 12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 97. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	1,91 (1,51; 2,42)	3,12 (1,48; 6,56)	0,61 (0,28; 1,34)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,64 (1,93; 3,60)	0,90 (0,60; 1,34)
400 mg	12	1,72 (1,35; 2,20)	3,12 (1,48; 6,56)	0,55 (0,25; 1,21)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,88 (0,59; 1,32)
łączona	12	1,82 (1,45; 2,29)	3,12 (1,48; 6,56)	0,58 (0,27; 1,27)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,89 (0,60; 1,33)

5.3.2.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol w dawce 200 mg w w stosunku do leczenia adalimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu, oraz na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol w pozostałych analizowanych dawkach (400 mg i grupie łączonej). W 24. tygodniu obserwacji certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach okazał się być istotnie statystycznie mniej skuteczny od adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50%, jednak należy mieć na uwadze, że jest to drugorzędowy punkt końcowy.

Tabela 98. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka	tydzień	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie
-------	---------	-------------------------	----------------------

certolizumabu		(RR 95%CI)		(RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	2,58 (1,77; 3,75)	5,00 (2,77; 9,03)	0,52 (0,26; 1,04)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	6,50 (3,34; 12,64)	0,41 (0,19; 0,88)
400 mg	12	2,36 (1,60; 3,49)	5,00 (2,77; 9,03)	0,47 (0,23; 0,96)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,85)
łączona	12	2,48 (1,72; 3,57)	5,00 (2,77; 9,03)	0,5 (0,25; 0,99)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,86)

5.3.2.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu, oraz na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w porównaniu z adalimumabem w 24. tygodniu obserwacji. Należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych.

Tabela 99. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	3,34 (1,89; 5,91)	11,33 (3,65; 35,17)	0,29 (0,08; 1,05)

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
400 mg	24	4,12 (2,43; 6,97)	41,00 (5,80; 289,75)	0,10 (0,01; 0,76)
	12	3,39 (1,91; 6,04)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,07)
łączona	24	4,00 (2,35; 6,82)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,74)
	12	3,37 (1,94; 5,83)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,05)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,75)

5.3.2.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poprawy indeksu PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu pod względem odsetka pacjentów osiagających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 100. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
200 mg	12	4,78 (1,70; 13,41)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,16)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	59,00 (3,68; 946,75)	0,14 (0,01; 2,50)
400 mg	12	4,24 (1,47; 12,23)	43,00 (2,66; 696,04)	0,10 (0,01; 1,94)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	59,00 (3,68; 946,75)	0,10 (0,01; 1,92)
łączona	12	4,53 (1,67; 12,34)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,03)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	59,00 (3,68; 946,75)	0,12 (0,01; 2,22)

5.3.2.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 -12 tydzień,
 - ADEPT – 24 tydzień

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę poszczególnych komponentów ACR we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu w zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 101. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
Zmiana wartości HAQ-DI				
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,05 (-0,21; 0,11)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,04 (-0,09; 0,17)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,30 (-0,40; -0,20)	0,04 (-0,12; 0,20)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,01 (-0,12; 0,14)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,01 (-0,17; 0,15)
Ocena bólu przez pacjenta				
200 mg	12	-17,00 (-22,95; -11,05)	-20,95 (-29,61; -12,29)	3,95 (-6,56; 14,46)
	24	-17,40 (-23,44; -11,36)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,20 (-1,21; 15,61)

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
400 mg	12	-12,60 (-17,90; -7,30)	-20,95 (-29,61, -12,29)	8,35 (-1,80; 18,50)
	24	-17,20 (-22,85; -11,55)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,40 (-0,73; 15,53)
łączona	12	-14,82 (-19,73; -9,92)	-20,95 (-29,61, -12,29)	6,13 (-3,82; 16,08)
	24	-17,30 (-22,31; -12,29)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,30 (-0,40; 15,00)
Ocena aktywności choroby przez pacjenta				
200 mg	24	-21,20 (-27,42; -14,98)	-21,70 (-27,73; -15,67)	0,50 (-8,16; 9,16)
400 mg	24	-19,80 (-25,67; -13,93)	-21,70 (-27,73; -15,67)	1,90 (-6,52; 10,32)
łączona	24	-20,51 (-25,76; -15,25)	-21,70 (-27,73; -15,67)	1,19 (-6,81; 9,19)

5.3.2.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS, DLQI).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z adalimumabem pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS, DLQI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące adalimumab z placebo:
 - ADEPT, Genovese 2007 -12. tydzień,
 - ADEPT – 24. tydzień

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę stanu pacjentów we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do adalimumabu w zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania (wyjątek stanowią wyniki uzyskane dla kwestionariusza SF-36 MCS dla dawki certolizumabu 200 mg, przy których zarówno dla 12. jak i 24. tygodnia odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść certolizumabu w dawce 200 mg) – patrz tabela poniżej.

Tabela 102. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Certolizumab vs adalimumab
SF-36 PCS				
200 mg	12	5,70 (3,87; 7,53)	5,54 (0,64; 10,43)	0,16 (-5,07; 5,39)
	24	6,30 (4,23; 8,37)	7,90 (5,63; 10,17)	-1,60 (-4,67; 1,47)
400 mg	12	4,90 (3,25; 6,55)	5,54 (0,64; 10,43)	-0,64 (-5,81; 4,53)
	24	5,50 (3,67; 7,33)	7,90 (5,63; 10,17)	-2,40 (-5,32; 0,52)
łączona	12	5,30 (3,82; 6,79)	5,54 (0,64; 10,43)	-0,24 (-5,36; 4,88)
	24	5,90 (4,20; 7,61)	7,90 (5,63; 10,17)	-2,00 (-4,84; 0,84)
SF-36 MCS				
200 mg	12	3,50 (1,29; 5,71)	0,88 (0,99; 2,75)	2,62 (0,24; 5,00)
	24	4,80 (2,42; 7,18)	1,20 (-1,06; 3,46)	3,60 (0,32; 6,88)
400 mg	12	1,00 (-1,06; 3,06)	0,88 (0,99; 2,75)	0,12 (-2,12; 2,36)
	24	2,80 (0,48; 5,12)	1,20 (-1,06; 3,46)	1,60 (-1,64; 4,84)
łączona	12	2,26 (0,39; 4,13)	0,88 (0,99; 2,75)	1,38 (-0,69; 3,45)
	24	3,81 (1,75; 5,87)	1,20 (-1,06; 3,46)	2,61 (-0,45; 5,67)
DLQI				
200 mg	12	-4,70 (-6,17; -3,23)	-3,54 (-6,97; -0,12)	-1,16 (-4,89; 2,57)
	24	-4,90 (-6,43; -3,37)	-5,40 (-7,62; -3,18)	0,50 (-2,20; 3,20)
400 mg	12	-3,40 (-4,78; -2,02)	-3,54 (-6,97; -0,12)	0,14 (-3,55; 3,83)
	24	-3,80 (-5,16; -2,44)	-5,40 (-7,62; -3,18)	1,60 (-1,00; 4,20)
łączona	12	-4,06 (-5,28; -2,84)	-3,54 (-6,97; -0,12)	-0,52 (-4,16; 3,12)
	24	-4,36 (-5,60; -3,11)	-5,40 (-7,62; -3,18)	1,04 (-1,51; 3,59)

5.4 Certolizumab vs etanercept – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z etanerceptem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące etanercept z placebo: Mease 2000, Mease 2004.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.4.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na niekorzyść certolizumabu (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zaniżony):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem),
- Możliwość skorzystania z opcji „early escape” w badaniu RAPID-PsA, w którym 43% pacjentów z grupy placebo przeszło w 16. tygodniu do grup otrzymujących certolizumab, przez co wyniki w w grupie placebo mogą być zawyżone (pacjenci analizowani byli w grupach do których pierwotnie byli przydzieleni),
- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy⁶), jednak większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniach dotyczących etanerceptu (Mease 2000 i Mease 2004). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego,
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje niejasny:

- Leczenie różnymi lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania (brak danych w badaniach dotyczących etanerceptu).

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład płci i wieku wskazuje na porównywalność poszczególnych grup pacjentów,
- Porównywalny poziom natężenia choroby w poszczególnych grupach pacjentów,
- We wszystkich trzech badaniach pierwszy pomiar punktów końcowych dokonywany był w 12. tygodniu.

⁶ W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z etanerceptem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść etanerceptu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.4.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do etanerceptu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- zmiana wartości HAQ-DI.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.4.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400

mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. Tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy), oraz na porównywalną z etanerceptem skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 103. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	2,39 (1,72; 3,32)	4,15 (2,71; 6,36)	0,58 (0,34; 0,99)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	2,84 (1,87; 4,32)	0,95 (0,56; 1,62)
400 mg	12	2,14 (1,52; 3,00)	4,15 (2,71; 6,36)	0,52 (0,3; 0,89)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	2,84 (1,87; 4,32)	0,84 (0,49; 1,44)
łączona	12	2,26 (1,65; 3,11)	4,15 (2,71; 6,36)	0,54 (0,32; 0,93)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	2,84 (1,87; 4,32)	0,9 (0,53; 1,52)

5.4.2.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu obserwacji oraz porównywalną z etanerceptem skuteczność certolizumabu we wszystkich analizowanych dawkach w 24. tygodniu.

Tabela 104. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
---------------------	---------	------------------------------------	---------------------------------

		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	3,29 (1,94; 5,56)	10,45 (4,31; 25,38)	0,31 (0,11; 0,88)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	8,65 (3,57; 20,98)	0,41 (0,15; 1,12)
400 mg	12	2,96 (1,73; 5,05)	10,45 (4,31; 25,38)	0,28 (0,10; 0,80)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	8,65 (3,57; 20,98)	0,37 (0,13; 1,02)
łątzona	12	3,12 (1,88; 5,17)	10,45 (4,31; 25,38)	0,3 (0,11; 0,83)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	8,65 (3,57; 20,98)	0,39 (0,14; 1,06)

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.4.2.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łątzonej) i etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiagających odpowiedź ACR70 w 12. i 24. tygodniu badania.

Tabela 105. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
---------------------	---------	------------------------------------	---------------------------------

		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	8,38 (3,06; 22,97)	14,75 (1,97; 110,51)	0,57 (0,06; 5,40)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	2,75 (0,75; 10,06)	2,33 (0,50; 10,86)
400 mg	12	4,28 (1,48; 12,39)	14,75 (1,97; 110,51)	0,29 (0,03; 2,83)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	2,75 (0,75; 10,06)	1,95 (0,42; 9,16)
łączona	12	6,35 (2,34; 17,21)	14,75 (1,97; 110,51)	0,43 (0,05; 4,07)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	2,75 (0,75; 10,06)	2,14 (0,46; 9,88)

5.4.2.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 106. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	1,91 (1,51; 2,42)	2,68 (1,78; 4,04)	0,71 (0,44; 1,14)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	3,05 (2,10; 4,42)	0,78 (0,49; 1,22)
400 mg	12	1,72 (1,35; 2,20)	2,68 (1,78; 4,04)	0,64 (0,40; 1,03)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,76 (0,49; 1,20)
łączona	12	1,82 (1,45; 2,29)	2,68 (1,78; 4,04)	0,68 (0,42; 1,09)

24	2,35 (1,83; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,77 (0,49; 1,21)
----	-------------------	-------------------	-------------------

5.4.2.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w zakresie indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 107. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	2,58 (1,77; 3,75)	1,75 (0,61; 5,01)	1,47 (0,48; 4,51)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	2,65 (1,46; 4,80)	1,01 (0,50; 2,02)
400 mg	12	2,36 (1,60; 3,49)	1,75 (0,61; 5,01)	1,35 (0,44; 4,14)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,98 (0,49; 1,97)
łączona	12	2,48 (1,72; 3,57)	1,75 (0,61; 5,01)	1,42 (0,46; 4,32)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,99 (0,50; 1,98)

5.4.2.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2000, Mease 2004 – 12. tydzień,
 - Mease 2004 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do etanerceptu w 12. i 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 108. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	3,34 (1,89; 5,91)	11,00 (0,65; 186,02)	0,30 (0,02; 5,44)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,69)
400 mg	12	3,39 (1,91; 6,04)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,52)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	7,05 (1,68; 29,56)	0,57 (0,12; 2,62)
łączona	12	3,37 (1,94; 5,83)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,46)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,64)

5.4.2.7 Zmiana wartości HAQ-DI

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym HAQ-DI).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z etanerceptem pod względem średniej zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące etanercept z placebo:
 - Mease 2004.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę funkcjonowania fizycznego mierzonego wartością HAQ-DI we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupy łączonej) oraz etanerceptu w stosunku do placebo – patrz tabela poniżej.

Tabela 109. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs etanercept
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,23 (-0,13; 0,59)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,18 (-0,14; 0,50)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,29 (-0,06; 0,64)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,27 (-0,04; 0,58)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,26 (-0,09; 0,61)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,22 (-0,09; 0,53)

5.5 Certolizumab vs infliksymab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z infliksymabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 2 badania porównujące infliksymab z placebo: IMPACT, IMPACT 2.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.5.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na niekorzyść certolizumabu (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zaniżony):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem⁷),
- Dłuższy czas ekspozycji na działanie komparatorów związany z różnym momentem pierwszej oceny punktów końcowych – w badaniu RAPID-PsA w 12. tygodniu, w badaniu IMPACT w 16. tygodniu, w badaniu IMPACT 2 w 14. tygodniu;
- We wszystkich trzech badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy⁸), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniach dotyczących infliksymabu (IMPACT i IMPACT2). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego,
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje **niejasny**:

- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby,
- Istotna statystycznie różnica w rozkładzie płci (test Fishera),
- Odmienna konstrukcja opcji early escape w poszczególnych badaniach (choć we wszystkich w 16. tygodniu) – w badaniach RAPID-PsA i IMPACT taka możliwość była tylko w grupie kontrolnej, w badaniu IMPACT 2 w obu grupach. Różny był także odsetek pacjentów którzy skorzystali z tej opcji (wahał się on od 43% w badaniu RAPID-PsA do 100% w badaniu IMPACT). Różnice te mogą mieć wpływ na wynik porównania danych z 24. tygodnia badania,
- Brak danych dotyczących wcześniejszego przyjmowania leków w badaniach IMPACT i IMPACT2.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- Rozkład wieku wskazuje na porównywalność obu grup pacjentów.

⁷ Brak danych dotyczących wcześniejszego przyjmowania inhibitorów TNF- α w badaniu IMPACT

⁸ W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony), można więc przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z infliksymabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść infliksymabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty. Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

5.5.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do infliksymabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90
- poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR,
- jakości życia..

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.5.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. - 14. - 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. – 14. – 16. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w stosunku do infliksymabu w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 110. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	2,39 (1,72; 3,32)	5,71 (3,53; 9,25)	0,42 (0,23; 0,75)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,38 (2,08; 5,48)	0,80 (0,45; 1,44)
400 mg	12 - 16	2,14 (1,52; 3,00)	5,71 (3,53; 9,25)	0,37 (0,21; 0,68)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,38 (2,08; 5,48)	0,71 (0,39; 1,28)
łączona	12 - 16	2,26 (1,65; 3,11)	5,71 (3,53; 9,25)	0,40 (0,22; 0,70)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,38 (2,08; 5,48)	0,75 (0,42; 1,35)

5.5.2.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol w dawkach 400 mg oraz w grupie łączonej w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. – 14. – 16. tygodniu oraz w 24. tygodniu obserwacji. W przypadku dawki 200 mg istotnie statystycznie mniejszą skuteczność w odniesieniu do infliksymabu

odnotowano w 12. – 16. tygodniu obserwacji, natomiast w 24. tygodniu skuteczność obu leków była porównywalna.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 111. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	3,29 (1,94; 5,56)	14,73 (5,11; 42,43)	0,22 (0,07; 0,73)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	10,25 (3,81; 27,55)	0,35 (0,11; 1,04)
400 mg	12 - 16	2,96 (1,73; 5,05)	14,73 (5,11; 42,43)	0,20 (0,06; 0,66)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	10,25 (3,81; 27,55)	0,31 (0,1; 0,94)
łączona	12 - 16	3,12 (1,88; 5,17)	14,73 (5,11; 42,43)	0,21 (0,07; 0,68)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	10,25 (3,81; 27,55)	0,33 (0,11; 0,98)

5.5.2.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach w w stosunku do

infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 112. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	8,38 (3,06; 22,97)	19,21 (3,77; 97,87)	0,44 (0,06; 2,96)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	13,50 (3,30; 55,26)	0,47 (0,09; 2,43)
400 mg	12 - 16	4,28 (1,48; 12,39)	19,21 (3,77; 97,87)	0,22 (0,03; 1,56)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	13,50 (3,30; 55,26)	0,40 (0,08; 2,05)
łączona	12 - 16	6,35 (2,34; 17,21)	19,21 (3,77; 97,87)	0,33 (0,05; 2,23)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	13,50 (3,30; 55,26)	0,44 (0,09; 2,21)

5.5.2.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w porównaniu z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w stosunku do infliksymabu w 24. tygodniu obserwacji.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 113. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	1,91 (1,51; 2,42)	3,03 (2,27; 4,04)	0,63 (0,43; 0,91)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,85 (2,03; 4,01)	0,83 (0,54; 1,27)
400 mg	12 - 16	1,72 (1,35; 2,20)	3,03 (2,27; 4,04)	0,57 (0,39; 0,83)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,53; 1,25)
łączona	12 - 16	1,82 (1,45; 2,29)	3,03 (2,27; 4,04)	0,60 (0,42; 0,87)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,54; 1,26)

5.5.2.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 114. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	2,58 (1,77; 3,75)	9,70 (4,90; 19,23)	0,27 (0,12; 0,58)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,28 (4,51; 19,10)	0,29 (0,13; 0,64)
400 mg	12 - 16	2,36 (1,60; 3,49)	9,70 (4,90; 19,23)	0,24 (0,11; 0,53)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,12; 0,63)
łączona	12 - 16	2,48 (1,72; 3,57)	9,70 (4,90; 19,23)	0,26 (0,12; 0,55)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,13; 0,63)

5.5.2.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 115. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	3,34 (1,89; 5,91)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,60)
400 mg	12 - 16	3,39 (1,91; 6,04)	27,03 (7,88; 92,74)	0,13 (0,03; 0,49)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,58)
łączona	12 - 16	3,37 (1,94; 5,83)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,59)

5.5.2.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę w indeksie PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT, IMPACT 2 – 12. – 14. – 16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. – 14. – 16. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 116. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
200 mg	12 - 16	4,78 (1,70; 13,41)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,42)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,12 (0,01; 2,17)
400 mg	12 - 16	4,24 (1,47; 12,23)	31,10 (4,35; 222,07)	0,14 (0,01; 1,27)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,09 (0,00; 1,66)
łączona	12 - 16	4,53 (1,67; 12,34)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,32)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,1 (0,01; 1,93)

5.5.2.8 Komponenty odpowiedzi ACR

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT i IMPACT 2 – 14.-16. tydzień;
 - IMPACT 2 – 24. tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę funkcjonowania fizycznego we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu pegol (200 mg, 400 mg oraz w grupie łączonej) w odniesieniu do grupy infliksymabu, jednak należy mieć na uwadze, że był to drugorzędowy punkt końcowy. W zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy infliksymabem a adalimumabem (wyjątek stanowi liczba obrzękniętych stawów (certolizumab w dawce 200 mg), dla powyższego punktu końcowego odnotowano wynik istotny statystycznie na korzyść certolizumabu) – patrz tabela poniżej.

Tabela 117. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
Zmiana wartości HAQ-DI				
200 mg	12	0,29 (-0,40; -0,18)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,37 (0,11; 0,63)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,39 (0,29; 0,49)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,46 (0,20; 0,72)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,36 (0,26; 0,46)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,41 (0,15; 0,67)
Liczba obrzękniętych stawów				
200 mg	24	-7,40 (-9,52; -5,28)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,72 (-5,42; -0,02)
400 mg	24	-6,90 (-8,80; -5,00)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,22 (-4,75; 0,31)
łączona	24	-7,15 (-9,01; -5,29)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,47 (-4,97; 0,03)
Liczba tkliwych stawów				
200 mg	24	-10,10 (-13,21; -6,99)	-9,57 (-12,39; -6,74)	-0,53 (-4,73; 3,67)
400 mg	24	-7,30 (-10,17; -4,43)	-9,57 (-12,39; -6,74)	2,27 (-1,76; 6,30)
łączona	24	-8,72 (-11,31; -6,12)	-9,57 (-12,39; -6,74)	0,85 (-2,99; 4,69)

5.5.2.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z infliksymabem pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące infliksymab z placebo:
 - IMPACT i IMPACT 2 – 14-16 tydzień;
 - IMPACT 2 – 24 tydzień.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę stanu pacjentów we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do infliksymabu zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania (wyjątek stanowią wyniki uzyskane dla kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS dla dawki certolizumabu 400 mg w 12. tygodniu, dla niniejszej grupy uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść infliksymabu) – patrz tabela poniżej.

Tabela 118. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs infliksymab
SF-36 PCS				
200 mg	12	5,70 (3,87; 7,53)	8,00 (5,54; 10,46)	-2,30 (-5,37; 0,77)
	24	6,30 (4,23; 8,37)	6,40 (3,90; 8,90)	-0,10 (-3,35; 3,15)
400 mg	12	4,90 (3,25; 6,55)	8,00 (5,54; 10,46)	-3,10 (-6,06; -0,14)
	24	5,50 (3,67; 7,33)	6,40 (3,90; 8,90)	-0,90 (-4,00; 2,20)
łączona	12	5,30 (3,82; 6,79)	8,00 (5,54; 10,46)	-2,70 (-5,57; 0,17)
	24	5,90 (4,20; 7,61)	6,40 (3,90; 8,90)	-0,50 (-3,53; 2,53)
SF-36 MCS				
200 mg	12	3,50 (1,29; 5,71)	5,00 (2,16; 7,84)	-1,50 (-5,10; 2,10)
	24	4,80 (2,42; 7,18)	3,50 (0,24; 6,76)	1,30 (-2,74; 5,34)
400 mg	12	1,00 (-1,06; 3,06)	5,00 (2,16; 7,84)	-4,00 (-7,51; -0,49)
	24	2,80 (0,48; 5,12)	3,50 (0,24; 6,76)	-0,70 (-4,70; 3,30)
łączona	12	2,26 (0,39; 4,13)	5,00 (2,16; 7,84)	-2,74 (-6,14; 0,66)
	24	3,81 (1,75; 5,87)	3,50 (0,24; 6,76)	0,31 (-3,55; 4,17)

5.6 Certolizumab vs golimumab – porównanie pośrednie

Jako komparator na użytek porównania pośredniego użyto placebo. Do porównania certolizumabu z golimumabem włączono:

- 1 badanie porównujące certolizumab z placebo: RAPID-PsA,
- 1 badanie porównujące golimumab z placebo: GO-REVEAL.

Leki porównywano ze sobą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

5.6.1 Ocena heterogeniczności populacji

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na niekorzyść certolizumabu (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zaniżony):

- Około 20% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α (wśród przyczyn wcześniejszego niepowodzenia leczenia takimi lekami były wtórna nieskuteczność, działania niepożądane oraz inne przyczyny, tj. problemy finansowe czy z zaopatrzeniem),
- Dłuższy czas ekspozycji na działanie komparatora związany z różnym momentem pierwszej oceny punktów końcowych – w badaniu RAPID-PsA w 12. tygodniu, w badaniu GO-REVEAL w 14. tygodniu,
- Całkowicie odmienna konstrukcja opcji early escape (skrzyżowanie w obu badaniach następowało w 16. tygodniu) – w obu badaniach podobny odsetek pacjentów przeszedł z grupy placebo do grupy aktywnego leczenia, lecz w badaniu GO-REVEAL dodatkowo 28% pacjentów z grupy golimumabu 50 mg otrzymywało golimumab 100 mg, co potencjalnie może zawyżać odpowiedzi w 24. tygodniu w tej grupie, a tym samym oddziaływać na wynik porównania,
- We obu badaniach pacjenci mogli przyjmować inne leki (LMPCh, przede wszystkim metotreksat, kortykosteroidy⁹), jednak znacznie większy odsetek chorych dodatkowo otrzymywał je w badaniu RAPID-PsA niż w badaniu dotyczącym golimumabu (GO-REVEAL). Ze względu na brak większych różnic w ocenie skuteczności pomiędzy podgrupami otrzymującą i nieotrzymującą dodatkowo LMPCh w grupach interwencji, istnieje podejrzenie, że odpowiedzi w grupie placebo mogły potencjalnie zostać zawyżone, co może mieć wpływ na wynik porównania pośredniego,
- Udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA, w których odnotowano wyjątkowo wysokie odpowiedzi w analizowanych grupach (szczególnie w grupie placebo, dane dla ACR20).

Czynniki, których wpływ na wynik porównania pozostaje niejasny:

- Rozbieżności demograficzne między grupami, przede wszystkim w proporcji kobiet i mężczyzn w poszczególnych badaniach (różnica istotna statystycznie – test Fishera),

⁹ W badaniach ADEPT, Genovese 2007, Mease 2004, IMPACT, RAPID-PsA i GO-REVEAL stwierdzono, że wyniki pacjentów w podgrupach przyjmujących i nieprzyjmujących dodatkowo MTX były porównywalne (analizowano niektóre punkty końcowe w grupach interwencji)

- Istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby oraz średnim czasie jej trwania,
- Brak informacji na temat leczenia lekami z grupy LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania w badaniu GO-REVEAL.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Wszystkie szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5. Opierając się na wyżej zanalizowanej heterogeniczności można przypuszczać, że wynik porównania certolizumabu z golimumabem jest prawdopodobnie przesunięty na korzyść golimumabu, co należy brać pod uwagę interpretując zaprezentowane poniżej rezultaty.

5.6.2 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do golimumabu. Skuteczność analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy parametr oceny skuteczności),
- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- odpowiedź PsARC,
- odpowiedź PASI50,
- odpowiedź PASI75,
- odpowiedź PASI90,
- poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR,
- jakości życia.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.6.2.1 Odpowiedź ACR20

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR20 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,

- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. – 14. tygodniu, oraz porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 119. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	2,39 (1,72; 3,32)	5,73 (3,10; 10,57)	0,42 (0,21; 0,84)
	24	2,71 (1,95; 3,76)	4,20 (2,51; 7,03)	0,65 (0,35; 1,19)
400 mg	12 - 14	2,14 (1,52; 3,00)	5,73 (3,10; 10,57)	0,37 (0,19; 0,75)
	24	2,39 (1,71; 3,35)	4,20 (2,51; 7,03)	0,57 (0,31; 1,05)
łączona	12 - 14	2,26 (1,65; 3,11)	5,73 (3,10; 10,57)	0,39 (0,2; 0,79)
	24	2,55 (1,86; 3,51)	4,20 (2,51; 7,03)	0,61 (0,33; 1,11)

5.6.2.2 Odpowiedź ACR50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR50 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. – 14. tygodniu, oraz na

porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 120. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	3,29 (1,94; 5,56)	18,96 (4,71; 76,31)	0,17 (0,04; 0,77)
	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,97 (2,86; 16,97)	0,51 (0,18; 1,40)
400 mg	12 - 14	2,96 (1,73; 5,05)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,69)
	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,97 (2,86; 16,97)	0,46 (0,17; 1,27)
łączona	12 - 14	3,12 (1,88; 5,17)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,72)
	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,97 (2,86; 16,97)	0,48 (0,18; 1,32)

5.6.2.3 Odpowiedź ACR70

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym ACR70).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi ACR70 włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem

odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 zarówno w 12. – 14. jak i 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 121. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	8,38 (3,06; 22,97)	6,19 (1,45; 26,38)	1,35 (0,23; 7,92)
	24	6,41 (2,80; 14,64)	9,67 (2,34; 39,99)	0,66 (0,13; 3,43)
400 mg	12 - 14	4,28 (1,48; 12,39)	6,19 (1,45; 26,38)	0,69 (0,11; 4,17)
	24	5,37 (2,32; 12,43)	9,67 (2,34; 39,99)	0,56 (0,11; 2,89)
łączona	12 - 14	6,35 (2,34; 17,21)	6,19 (1,45; 26,38)	1,03 (0,18; 5,97)
	24	5,89 (2,63; 13,22)	9,67 (2,34; 39,99)	0,61 (0,12; 3,12)

5.6.2.4 Odpowiedź PsARC

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PsARC).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odpowiedzi PsARC włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 14. tygodniu, oraz na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol (również we wszystkich analizowanych dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji. Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie. (dawkach) w porównaniu z golimumabem w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 122. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	1,91 (1,51; 2,42)	3,45 (2,39; 4,99)	0,55 (0,36; 0,86)
	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,39 (1,76; 3,25)	0,99 (0,67; 1,48)
400 mg	12 - 14	1,72 (1,35; 2,20)	3,45 (2,39; 4,99)	0,50 (0,32; 0,78)
	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,97 (0,65; 1,45)
łączona	12 - 14	1,82 (1,45; 2,29)	3,45 (2,39; 4,99)	0,53 (0,34; 0,81)
	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,98 (0,66; 1,46)

5.6.2.5 Odpowiedź PASI50

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI50).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 50% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiagających poprawę indeksu PASI o co najmniej 50% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 123. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	2,58 (1,77; 3,75)	6,20 (3,01; 12,76)	0,42 (0,18; 0,94)
	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,68)
400 mg	12 - 14	2,36 (1,60; 3,49)	6,20 (3,01; 12,76)	0,38 (0,17; 0,86)
	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,28 (0,12; 0,66)
łączona	12 - 14	2,48 (1,72; 3,57)	6,20 (3,01; 12,76)	0,40 (0,18; 0,90)
	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,67)

5.6.2.6 Odpowiedź PASI75

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI75).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 75% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w porównaniu z golimumabem pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 75% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji. Należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych.

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 124. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12 - 14	3,34 (1,89; 5,91)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	24	4,12 (2,43; 6,97)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,76)
400 mg	12 - 14	3,39 (1,91; 6,04)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,96)
	24	4,00 (2,35; 6,82)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,74)
łączona	12 - 14	3,37 (1,94; 5,83)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	24	4,06 (2,43; 6,80)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,75)

5.6.2.7 Odpowiedź PASI90

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym PASI90).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem odsetka pacjentów, którzy uzyskują poprawę w indeksie PASI o co najmniej 90% włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w stosunku do golimumabu pod względem odsetka pacjentów osiągających poprawę indeksu PASI o co najmniej 90% zarówno w 12. – 14. tygodniu, jak i w 24. tygodniu obserwacji.

Tabela 125. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

200 mg	12 - 14	4,78 (1,70; 13,41)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 3,00)
	24	8,03 (3,33; 19,33)	48,14 (3,00; 773,11)	0,17 (0,01; 3,07)
400 mg	12 - 14	4,24 (1,47; 12,23)	31,12 (1,92; 505,03)	0,14 (0,01; 2,68)
	24	6,11 (2,48; 15,07)	48,14 (3,00; 773,11)	0,13 (0,01; 2,35)
łączona	12 - 14	4,53 (1,67; 12,34)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 2,81)
	24	7,15 (3,00; 17,06)	48,14 (3,00; 773,11)	0,15 (0,01; 2,72)

5.6.2.8 Zmiana wartości HAQ-DI

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym HAQ-DI).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem średniej zmiany wartości HAQ-DI w 24. tygodniu włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę funkcjonowania fizycznego mierzonego wartością HAQ-DI we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz w przypadku grupy łączonej) w odniesieniu do golimumabu – patrz tabela poniżej.

Tabela 126. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Certolizumab vs golimumab
200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,39; -0,15)	-0,02 (-0,18; 0,14)
	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,34 (-0,47; -0,21)	-0,01 (-0,19; 0,17)
400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,04 (-0,12; 0,2)
	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,08 (-0,10; 0,26)
łączona	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,01 (-0,15; 0,17)
	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,03 (-0,15; 0,21)

5.6.2.9 Jakość życia

Uwaga: Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (w tym jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS).

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Do porównania pośredniego certolizumabu pegol z golimumabem pod względem jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy SF-36 PCS, SF-36 MCS w 12. i 24. tygodniu włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące certolizumab z placebo:
 - RAPID-PsA,
- porównujące golimumab z placebo:
 - GO-REVEAL (14. tydzień i 24. tydzień).

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną poprawę stanu pacjentów we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz grupie łączonej) w stosunku do golimumabu zarówno w 12. jak i 24. tygodniu badania – patrz tabela poniżej.

Tabela 127. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Golimumab vs infliksymab
SF-36 PCS				
200 mg	12	5,70 (3,87; 7,53)	5,90 (3,88; 7,92)	-0,20 (-2,93; 2,53)
	24	6,30 (4,23; 8,37)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,45 (-3,46; 2,56)
400 mg	12	4,90 (3,25; 6,55)	5,90 (3,88; 7,92)	-1,00 (-3,61; 1,61)
	24	5,50 (3,67; 7,33)	6,75 (4,56; 8,94)	-1,25 (-4,10; 1,60)
łączona	12	5,30 (3,82; 6,79)	5,90 (3,88; 7,92)	-0,60 (-3,11; 1,91)
	24	5,90 (4,20; 7,61)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,85 (-3,63; 1,93)
SF-36 MCS				
200 mg	12	3,50 (1,29; 5,71)	2,39 (-0,29; 5,07)	1,11 (-2,36; 4,58)
	24	4,80 (2,42; 7,18)	3,97 (1,15; 6,79)	0,83 (-2,86; 4,52)
400 mg	12	1,00 (-1,06; 3,06)	2,39 (-0,29; 5,07)	-1,39 (-4,77; 1,99)

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Dawka certolizumabu	tydzień	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)		Porównanie pośrednie (RR 95%CI)
łączona	24	2,80 (0,48; 5,12)	3,97 (1,15; 6,79)	-1,17 (-4,82; 2,48)
	12	2,26 (0,39; 4,13)	2,39 (-0,29; 5,07)	-0,13 (-3,40; 3,14)
	24	3,81 (1,75; 5,87)	3,97 (1,15; 6,79)	-0,16 (-3,65; 3,33)

6 Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa

Przedmiotowa ocena wychodzi poza randomizowane badania celem przedstawienia szerszego profilu bezpieczeństwa CZP i pozostałych komparatorów.

6.1.1 Profil bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α w oparciu o działania niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane certolizumabu oraz pozostałych inhibitorów TNF- α przyjętych jako komparatory w niniejszej analizie, zebrane z danych z badań klinicznych, jak również działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu leku na rynek, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. Działania niepożądane uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych raportowane są wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Profil bezpieczeństwa certolizumabu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa pozostałych komparatorów. Nie zidentyfikowano działań niepożądanych, które występowałyby częściej u osób leczonych certolizumabem, niż u pacjentów leczonych innymi inhibitorami TNF- α .

Tabela 128. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leków na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego)	często	często	często	często	-
	zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	często	często	często	bardzo często	-
	zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	-	bardzo często	bardzo często	bardzo często	-
	zakażenie dolnych dróg oddechowych (na przykład zapalenie płuc), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe, ropień	-	często	bardzo często	często	-
	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny)	niezbyt często	niezbyt często	często	często	-
	gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna)	niezbyt często	rzadko	niezbyt często	niezbyt często	rzadko
	odmiedniczkowe zapalenie nerek	-	niezbyt często	często	-	-
	zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	niezbyt często	często	-	rzadko	-
	zakażenia oportunistyczne (na przykład inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej	-	rzadko	niezbyt często	rzadko	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych, zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	-	-	często	-	-
	zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit)	-	-	często	-	-
	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	-	-	-	-	bardzo często
	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	-	-	-	-	niezbyt często
	nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki)	niezbyt często	rzadko	niezbyt często	rzadko	rzadko
	guzy narządów mięszzowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	niezbyt często	niezbyt często	często	-	niezbyt często
	guzy narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego)	-	-	niezbyt często	-	-
	nowotwory żołądka i jelit	rzadko	-	-	-	-
	czerniak złośliwy	rzadko	rzadko	niezbyt często	rzadko	rzadko
	rak z komórek Merkela	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy	-	-	nieznana	nieznana	-
	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	często	niezbyt często	bardzo często	często	rzadko
	niedokrwistość	niezbyt często	często	bardzo często	często	rzadko
	niedokrwistość aplastyczna	-	rzadko	-	-	bardzo rzadko
	limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	niezbyt często	niezbyt często	często	niezbyt często	niezbyt często
	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	rzadko	niezbyt często	rzadko	-	rzadko
	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	-	-	-	często	-
	agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa	-	-	-	rzadko	-
	toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny)	niezbyt często	rzadko	rzadko	niezbyt często	-
	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	-	-	-	często	-
Zaburzenia układu immunologicznego	zapalenia naczyń	niezbyt często	rzadko	niezbyt często	rzadko	niezbyt często
	zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	niezbyt często	często	często	-	często
	obrzęk naczynioruchowy, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)	rzadko	rzadko	-	-	rzadko
	sarkoidoza	rzadko	rzadko	niezbyt często	-	rzadko
	reakcja sarkoidopodobna	-	-	-	rzadko	-
choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowicza	-	-	-	niezbyt często	-	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia endokrynologiczne	zespół aktywacji makrofagów, nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-	-	nieznana
	zaburzenia tarczycy	rzadko	niezbyt często	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	niezbyt często	niezbyt często	często	-	-
	podwyższone stężenie glukozy we krwi	-	niezbyt często	często	-	-
	hemosyderoza	rzadko	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne	odwodnienie	-	-	często	-	-
	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	niezbyt często	-	często	niezbyt często	-
	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	rzadko	-	-	-	-
	depresja, bezsenność	-	często	często	często	-
	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	często	często	często	bardzo często	-
Zaburzenia układu nerwowego	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	niezbyt często	często	niezbyt często	niezbyt często	-
	udar mózgu	-	-	niezbyt często	-	-
	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego	rzadko	-	-	niezbyt często	rzadko
	zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	rzadko	niezbyt często	-	często	-
	choroby demielizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego)	-	rzadko	rzadko	rzadko	rzadko
	stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré	nieznana	-	rzadko	rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	niezbyt często	niezbyt często	często	często	niezbyt często
	alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)	-	niezbyt często	-	-	-

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia ucha i błędnika	podwójne widzenie	-	-	niezbyt często	-	-
	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-	-	-	nieznana	-
	szum w uszach	niezbyt często	-	niezbyt często	-	-
	zawroty głowy pochodzenia obwodowego	niezbyt często	-	często	-	-
	głuchota	-	-	niezbyt często	-	-
Zaburzenia serca	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca)	niezbyt często	rzadko	niezbyt często	niezbyt często	-
	niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	często	-
	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	rzadko	-	-	-	-
	zawał mięśnia sercowego	-	-	niezbyt często	-	-
	zatrzymanie akcji serca	-	-	rzadko	-	-
	arytmia, omdlenia, bradykardia	-	-	-	niezbyt często	-
	sinica, wysięk osierdziowy	-	-	-	rzadko	-
	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca	-	-	-	-	rzadko
	niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-	-	-	nieznana	-
	nadciśnienie tętnicze	często	często	często	często	-
niedociśnienie	-	-	-	często	-	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy)	niezbyt często	-	-	-	-
	siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	niezbyt często	-	często	niezbyt często	-
	nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej)	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	udar mózgu, stwardnienie tętnic, sinica marmurkowata, teleangiektazje	rzadko	-	-	-	-
	zaczerwienienie skóry	-	niezbyt często	często	często	-
	zwięźnienie naczyń tętniczych, tętniak aorty	-	-	niezbyt często	-	-
	zjawisko Raynauda	rzadko	rzadko	-	-	-
	astma i objawy pokrewne	niezbyt często	często	często	-	-
	duszność	-	-	często	często	-
	wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	niezbyt często	-	niezbyt często	niezbyt często	-
	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	rzadko	niezbyt często	niezbyt często	rzadko	niezbyt często
	zator tętnicy płucnej, przewlekła obturacyjna choroba płuc	-	-	niezbyt często	-	-
	zwłóknienie płuc	-	-	rzadko	rzadko	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często	często	bardzo często	bardzo często	-
	bóle brzucha, wymioty	-	-	bardzo często	bardzo często	-
	wodobrzusze, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha	niezbyt często	często	-	-	-
	owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego	niezbyt często	-	rzadko	niezbyt często	-
	suchość w jamie ustnej i gardłowej	niezbyt często	-	często	-	-
	odynofagia, wzmożona motoryka	rzadko	-	-	-	-
	dyspepsja	-	-	często	często	-
	zaparca	-	niezbyt często	-	często	-
	refluks żołądkowo-przełykowy	-	niezbyt często	często	często	-
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	-	-	niezbyt często	niezbyt często	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	często	często	bardzo często	często	rzadko

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania					
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	często	-	
	stłuszczenie wątroby	-	-	niezbyt często	-	-	
	reaktywacja zapalenia wątroby typu B, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	-	rzadko	rzadko	rzadko	
	kamica żółciowa	rzadko	niezbyt często	niezbyt często	-	-	
	żółtaczką	-	-	-	rzadko	-	
	niewydolność wątroby	-	-	nieznana	nieznana	-	
	wysypka	często	często	bardzo często	często	niezbyt często	
	łysienie, zapalenie skóry i egzema	niezbyt często	często	często	często	-	
	zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	niezbyt często	-	często	niezbyt często	-	
	wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne	niezbyt często	niezbyt często	często	często	niezbyt często	
	pokrzywka	-	niezbyt często	często	często	niezbyt często	
	choroby pęcherzowe	rzadko	niezbyt często	-	niezbyt często	-	
	złuszczenie skóry	rzadko	rzadko	-	-	-	
	zaburzenia struktury włosów	rzadko	-	-	-	-	
	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń skóry	-	-	rzadko	rzadko	rzadko	
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, czyraczność	-	-	-	rzadko	bardzo rzadko	
	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	nieznana	nieznana	-	
	Zaburzenia mięśniowo-	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	niezbyt często	-	często	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	bardzo często	często	-
	zespół toczeniopodobny	-	rzadko	rzadko	-	rzadko
	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy	-	-	niezbyt często	-	-
	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły	-	-	-	-	rzadko
	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu	niezbyt często	-	często	-	-
	zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	niezbyt często	rzadko	-	-	-
	zaburzenia nerek	-	rzadko	-	-	-
	nefropatia (w tym zapalenie nerek)	rzadko	-	-	-	-
	oddawanie moczu w nocy	-	-	niezbyt często	-	-
	zakazanie układu moczowego	-	-	-	często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	odmiedniczkowe zapalenie nerek	-	-	-	niezbyt często	-
	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	niezbyt często	niezbyt często	-	-	-
	dysfunkcje płciowe	rzadko	-	niezbyt często	-	-
	zapalenie pochwy	-	-	-	rzadko	-
	ból (o dowolnej lokalizacji)	często	często	często	bardzo często	często
	gorączka, osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji)	często	często	często	często	często
	reakcje w miejscu wstrzyknięcia	często	często	bardzo często	bardzo często	często
	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	-	często	-	często	-
	utrudnione gojenie	-	rzadko	-	niezbyt często	-
	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	niezbyt często	-	-	często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	przetoki (o dowolnej lokalizacji)	rzadko	-	-	-	-
	zapalenie	-	-	niezbyt często	-	-

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Badania diagnostyczne	zmiany ziarniniakowe	-	-	-	rzadko	-
	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	niezbyt często	-	-	-	-
	wydłużenie czasu krzepnięcia	niezbyt często	-	często	-	-
	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	rzadko	-	-	-	-
	dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	-	-	często	niezbyt często	-
	nieprawidłowy układ dopełniacza	-	-	-	rzadko	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	uszkodzenia skóry	niezbyt często	-	-	-	-
	zaburzenia gojenia	niezbyt często	-	często	-	-
	złamania kości	-	często	-	-	-

7 Analiza efektywności praktycznej

Brak długofalowych badań oceniających efektywność praktyczną certolizumabu wynika z faktu, że lek w analizowanym wskazaniu jest stosunkowo krótko dostępny w praktyce klinicznej. Efektywność praktyczną oceniono na podstawie danych krótkofalowych. Dostępne dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego.

W abstrakcie konferencyjnym „Survival on drug in patients with spondyloarthritis receiving Certolizumab pegol. Results from the nationwide Swedish Rheumatology Quality Register” (EULAR 2015) przedstawiono ocenę skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia przez pierwszy rok leczenia certolizumabem w praktyce klinicznej. Dane pacjentów pochodzą ze szwedzkiego rejestru Swedish Rheumatology Quality Register. Dla 37% pacjentów certolizumab był pierwszym lekiem biologicznym. W analizie przeżycia przedstawiono wyniki dla pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi w porównaniu z grupą pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 biologicznym LMPCh. Na podstawie dostępnych danych w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło odpowiednio 94%, 91%, 88% i 81% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia. W populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 biologicznym LMPCh skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło odpowiednio 83%, 58%, 45% i 36% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia.⁴⁷

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (preparat Cimzia®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych lub zalecanych w tym wskazaniu (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab).

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Ze względu na ograniczone dane pozwalające na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu z aktywnymi komparatorami, wykonano porównania pośrednie przy użyciu metody Buchera.

Do dnia 28.09.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 8 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 5 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo,
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo,
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo,
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo,
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej pracy dotyczącej certolizumabu mającej charakter systematycznego przeglądu piśmiennictwa w analizowanym wskazaniu.

Jakość większości badań włączonych do analizy była wysoka – większość badań otrzymało 4 punkty w pięciopunktowej skali Jadad. Jedno badanie oceniono na 5 punktów, a jedno badanie było umiarkowanej jakości i zgodnie z kryteriami Jadad – otrzymało 3 punkty.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w większości włączonych badań była odpowiedź ACR20. Pozostałe analizowane punkty końcowe to odpowiedź ACR50,

ACR70, PsARC, poprawa w indeksie PASI o 50%, 75% i 90% oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa, takie jak zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania, infekcje, poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Wskutek przeprowadzonej analizy uzyskano następujące wyniki.

Certolizumab vs placebo

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku łączonej dawki) **istotnie statystycznie lepszy** od placebo w zakresie następujących punktów końcowych (zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu obserwacji):
 - odpowiedź ACR20,
 - odpowiedź ACR50,
 - odpowiedź ACR70,
 - odpowiedź PsARC,
 - odpowiedź PASI50,
 - odpowiedź PASI75,
 - odpowiedź PASI90,
 - komponenty odpowiedzi ACR,
 - jakość życia (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS w przypadku dawki certolizumabu 400 mg, w zakresie tej grupy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy certolizumabem 400 mg a placebo).

Bezpieczeństwo

- certolizumab pegol **istotnie statystycznie gorszy** od placebo w zakresie punktu końcowego:
 - infekcje górnych dróg oddechowych w przypadku wszystkich analizowanych dawek certolizumabu pegol,
 - reakcje w miejscu podania (w przypadku dawki 400 mg),
- certolizumab pegol **porównywalny** z placebo w zakresie następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poważne zdarzenia niepożądane (dla wszystkich analizowanych dawek),

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (dla wszystkich analizowanych dawek),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dla wszystkich analizowanych dawek),
- infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek),
- poważne infekcje (dla wszystkich analizowanych dawek).

Certolizumab vs adalimumab (porównanie pośrednie)

Uwaga: Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Skuteczność

- certolizumab pegol osiągnął **istotnie statystycznie lepsze wyniki** od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - ocena jakości życia (kwestionariusz SF-36 MCS, dawka certolizumabu 200 mg, zarówno 12. jak i 24. tydzień).
- certolizumab pegol **porównywalny** z adalimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - **odpowiedź ACR20** (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poszczególne komponenty odpowiedzi ACR (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- certolizumab pegol osiągnął **istotnie statystycznie niższe wyniki** od adalimumabu w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - odpowiedź ACR50 w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),

- odpowiedź PASI50 w 12. tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24. tygodniu obserwacji,
- odpowiedź PASI75 w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek.

Certolizumab vs etanercept (porównanie pośrednie)

Uwaga: Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z etanerceptem w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).
- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach wykazał **istotnie statystycznie niższe wyniki** od etanerceptu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. tygodniu).

Certolizumab vs infliksymab (porównanie pośrednie)

Uwaga: Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Skuteczność

- certolizumab pegol osiągnął **istotnie statystycznie lepsze wyniki** od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych (drugorzędowe punkty końcowe):
 - liczba obrzękniętych stawów (dawka certolizumabu 200 mg, 24. tydzień).

- certolizumab pegol **porównywalny** z infliksymabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - poszczególne komponenty odpowiedzi ACR (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów (400 mg i dawka łączona)),
 - ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu dla dawki 200 mg i dawki łączonej).
- certolizumab pegol wykazał **istotnie statystycznie niższe wyniki** od infliksymabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24. tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - jakość życia (kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS, dawki certolizumabu 400 mg, 12. tydzień) – drugorzędowy punkt końcowy.

Certolizumab vs golimumab (porównanie pośrednie)

Uwaga: Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Skuteczność

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach **porównywalny** z golimumabem w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu),
 - ocena jakości życia (w 12. i 24. tygodniu).

- certolizumab pegol we wszystkich analizowanych dawkach wykazał **istotnie statystycznie niższe wyniki** od golimumabu w zakresie następujących punktów końcowych:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. – 14. tygodniu) – pierwszorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź ACR50 (w 12. – 14. tygodniu) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PsARC (w 12. – 14. tygodniu) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PASI50 (w 12. – 14. i 24. tygodniu) – drugorzędowy punkt końcowy,
 - odpowiedź PASI75 (w 12. – 14. i 24. tygodniu) – drugorzędowy punkt końcowy.

Dodatkowo w badaniu RAPID-PsA, po 24 tygodniach terapii, oceniono wpływ leczenia certolizumabem pegol na produktywność. W tym celu wykorzystano badanie wydajności pracy (WPS - Work Productivity Survey), które jest nowym, zatwierdzonym kwestionariuszem oceny wpływu objawów związanych z zapaleniem stawów na produktywność pacjenta w miejscu pracy i w domu oraz na udział w działaniach rodziny, w życiu społecznym i aktywnościach rekreacyjnych. Pacjenci przyjmujący certolizumab pegol, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali w kwestionariuszu WPS, istotną statystycznie poprawę produktywności. Szczegółowe wyniki dotyczące badania WPS przedstawiono w aneksie 16.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego certolizumabu z aktywnymi komparatorami i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością,

- niewielką liczbę badań dotyczących porównania certolizumabu z placebo w niniejszym wskazaniu – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące certolizumabu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone na relatywnie mało licznej populacji, dlatego siła dowodów płynących z analizy jest ograniczona,
- brak opracowań wtórnych dotyczących certolizumabu w niniejszym wskazaniu – ze względu na to, iż certolizumab pegol został niedawno zarejestrowany w niniejszym wskazaniu i istnieje tylko jedno badanie kliniczne oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo, brak jest jakichkolwiek analiz wtórnych, które miałyby charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, co powoduje, że nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami,
- dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania (szczegółowa ocena heterogeniczności znajduje się na początku każdego rozdziału dotyczącego porównania pośredniego), która może wpływać na uzyskane wyniki, przy czym wielkość tego wpływu jest trudna do oszacowania,
- wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu zawierają zarówno dane dla 12. jak i dla 24. tygodnia leczenia,
- w przypadku niektórych punktów związanych z bezpieczeństwem, szczególnie punktów „Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych” oraz „Poważne zdarzenia niepożądane”, a dla części porównań także „Poważne infekcje”, „Infekcje górnych dróg oddechowych” odnotowano szerokie przedziały ufności otrzymanych wyników, co sprawia, że wnioski powinny być formułowane z dużą ostrożnością,
- wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

8.3 Wyniki innych analiz

W niniejszej analizie przedstawię charakterystykę następujących opracowań wtórnych:

- Paccou 2015;
- Rose 2014;
- Felquer 2014;
- Boehncke 2014.

We wszystkich opisanych opracowaniach wtórnych, autorzy oceniali przede wszystkim skuteczność certolizumabu oraz innych antagonistów TNF α (w żadnym z opracowań

wtórnych nie poruszono kwestii bezpieczeństwa antagonistów TNF α (w tym certolizumabu)), stosowanych w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Głównymi badaniami, na podstawie których dokonywano oceny certolizumabu oraz pozostałych leków biologicznych były:

- certolizumab - RAPID-PsA;
- etanercept: Mease 2000 i Mease 2004;
- infliksymab: IMPACT1 i IMPACT2;
- adalimumab: ADEPT;
- golimumab: GO-REVEAL.

Wszystkie powyżej wymienione badania, spełniły również kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W żadnym z włączonych opracowań wtórnych nie przeprowadzono syntezy ilościowej wyników. Autorzy zidentyfikowanych przeglądów przedstawili jedynie w formie tabelarycznej, bądź w sposób opisowy wyniki raportowane w poszczególnych badaniach klinicznych oceniających skuteczność leków biologicznych w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

W zakresie większości analizowanych (w opisanych opracowaniach wtórnych) punktów końcowych uzyskano wyniki istotnie statystycznie na korzyść ocenianych antagonistów TNF α (w tym certolizumabu) w porównaniu do placebo, co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy.

Podsumowując, z dostępnych badań wtórnych wynika, że antagoniści TNF α (w tym certolizumab) stanowią skuteczną opcję leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

8.4 Siła dowodów

W przypadku porównania certolizumabu z placebo, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oceniono jako średnią. Badanie z certolizumabem pegol wyróżnia się na tle komparatorów największą liczebnością chorych (409), u których oceniano lek. Prezentowane dane pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego, ale przeprowadzonego w wielu ośrodkach w różnych krajach. Jako plus należy uznać fakt, że badanie to charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego – patrz rozdział 4.3.1.

W porównaniu pośrednim wzięto pod uwagę szereg punktów końcowych związanych zarówno ze stanem stawów (odpowiedzi ACR i PsARC) oraz skóry. Należy mieć świadomość, że wszystkie porównania między certolizumabem a komparatorami miały charakter pośredni, co także negatywnie wpływa na jakość dowodów. Wnioski z

porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Przeważająca większość włączonych do przeglądu badań była wysokiej jakości zgodnie z kryteriami Jadad – 6 badań zyskało 4 punkty w skali Jadad, a 1 badanie – 5 punktów w skali Jadad. Jedno badanie było umiarkowanej jakości – uzyskało 3 punkty. Żadne z włączonych badań nie było niskiej jakości.

9 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, na tle innych schematów terapeutycznych stosowanych w tym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol 32 opracowania pierwotne, które dotyczyły 8 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Nie zidentyfikowano prac, które porównywałyby bezpośrednio certolizumab pegol z aktywnym leczeniem w obrębie analizowanego wskazania. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol włączono:

- 5 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo,
- 6 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących adalimumab z placebo,
- 8 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących etanercept z placebo,
- 7 prac dotyczących 2 badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo,
- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego golimumab z placebo.

Zarówno populacje pacjentów, jak i sam sposób przeprowadzenia badania różnił się znacznie w poszczególnych badaniach, co może obniżyć wiarygodność wyników porównań. Podejrzewa się, że szczególnie duże znaczenie mają udział pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory TNF- α w badaniu RAPID-PsA, duże różnice w konstrukcji opcji *early escape*, różny czas pomiaru punktów końcowych (między 12. a 16. tygodniem) oraz udział ośrodków z Ameryki Południowej w badaniu RAPID-PsA. W niektórych przypadkach ocena heterogeniczności populacji była niemożliwa do przeprowadzenia ze względu na brak danych lub inne ich przedstawienie. Sumaryczny wpływ heterogeniczności na wynik porównania jest trudny do ustalenia.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol** (we wszystkich analizowanych dawkach 200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w dawce łączonej) i **placebo** certolizumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 12., jak i 24. tygodniu obserwacji (wyjątek stanowią wyniki kwestionariusza SF-36 MCS w przypadku dawki certolizumabu 400 mg, w zakresie tej grupy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy certolizumabem 400 mg a placebo).

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i placebo** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od placebo w częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych (dla wszystkich analizowanych dawek) oraz w częstości reakcji w miejscu podania (dla dawki 400 mg co cztery tygodnie) oraz

porównywalny z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych.

Na podstawie porównania pośredniego, niosącego wiele ograniczeń w wnioskowaniu; w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i adalimumabu** certolizumab wykazał istotnie statystycznie lepsze wyniki dla oceny jakości życia (kwestionariusz SF-36 MCS, dawka certolizumabu 200 mg, zarówno 12. jak i 24. tydzień), porównywalne wyniki w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (ACR20) oraz istotnie statystycznie niższe wyniki od adalimumabu w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych: odpowiedzi ACR50 w 12. tygodniu (dla wszystkich analizowanych dawek) i poprawy w indeksie PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie i łączonej dawki, a w 24. tygodniu we wszystkich analizowanych dawkach oraz poprawie w indeksie PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu (dla wszystkich analizowanych dawek). W zakresie wszystkich pozostałych drugorzędowych punktów końcowych certolizumab był porównywalny z adalimumabem.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i etanerceptu** certolizumab wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od etanerceptu w zakresie odpowiedzi ACR20 i ACR50 (we wszystkich analizowanych dawkach) oraz porównywalny z etanerceptem w zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i infliksymabu** certolizumab wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od infliksymabu w zakresie odpowiedzi ACR20, ACR50 i PsARC w 12. - 14. - 16. tygodniu oraz poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% i 75% w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu, a także zmiany wartości HAQ-DI w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu (we wszystkich analizowanych dawkach). W przypadku dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki certolizumab wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki także w zakresie odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu oraz w przypadku dawki 400 mg co cztery tygodnie w zakresie jakości życia (kwestionariusza SF-36 PCS i SF-36 MCS) w 12. tygodniu. W zakresie pozostałych analizowanych punktów końcowych leki były porównywalne.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i golimumabu** certolizumab (we wszystkich analizowanych dawkach) wykazał istotnie statystycznie niższe wyniki od golimumabu w zakresie odpowiedzi ACR20, ACR50 i PsARC w 12. - 14. tygodniu oraz poprawy indeksu PASI o co najmniej 50% i 75% w 12. - 14. i 24. tygodniu oraz porównywalny z golimumabem w zakresie wszystkich pozostałych analizowanych punktów końcowych.

Dodatkowo w badaniu RAPID-PsA, oceniono wpływ leczenia certolizumabem pegol na produktywność. Pacjenci przyjmujący certolizumab pegol, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali istotną statystycznie poprawę produktywności.

Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Podsumowując, certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy od placebo przy porównywalnym poziomie bezpieczeństwa oraz ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w terapii łuszcycowego zapalenia stawów.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Data przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tabela 129. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	4025
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	6499
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4035
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6569
#8	"certolizumab pegol" [Supplementary Concept]	318
#9	certolizumab [tw]	646
#10	CDP870 [tw]	23
#11	CDP 870 [tw]	15
#12	Cimzia [tw]	20
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	665
#14	#7 AND #13	57

Tabela 130. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	198
#2	Arthritis, Psoriatic	602
#3	#1 or #2	602
#4	certolizumab	207
#5	CDP870	9
#6	CDP 870	3
#7	Cimzia	15
#8	#4 or #5 or #6 or #7	208
#9	#3 and #8	34

Tabela 131. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	13606
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3404
#3	#1 AND #2	482

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tabela 132. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	4025
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	6499
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4035
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR	6569
#8	"certolizumab pegol" [Supplementary Concept]	318
#9	certolizumab [tw]	646
#10	CDP870 [tw]	23
#11	CDP 870 [tw]	15
#12	Cimzia [tw]	20
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	665
#14	"adalimumab" [Supplementary Concept]	3013
#15	adalimumab [tw]	4666
#16	D2E7 antibody [tw]	19
#17	Humira [tw]	134
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	4692
#19	"TNFR-Fc fusion protein" [Supplementary Concept]	4402
#20	TNFR-Fc fusion protein [tw]	4412
#21	TNR 001 [tw]	2
#22	TNR-001 [tw]	2
#23	TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#24	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#25	Enbrel [tw]	220
#26	etanercept [tw]	4921
#27	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	6266
#28	"infliximab" [Supplementary Concept]	7400
#29	Infliximab [tw]	10331
#30	monoclonal antibody cA2 [tw]	19
#31	MAb cA2 [tw]	2
#32	Remicade [tw]	239
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	10367
#34	"golimumab" [Supplementary Concept]	254
#35	Simponi [tw]	12
#36	golimumab [tw]	504
#37	#34 OR #35 OR #36	504
#38	#13 OR #18 OR #27 OR #33 OR #37	16024
#39	#7 AND #38	1219
#40	randomized controlled trial [pt]	396195
#41	controlled clinical trial [pt]	89401
#42	randomized [tiab]	356344
#43	placebo [tiab]	169625
#44	clinical trials as topic [mesh: noexp]	172824
#45	randomly [tiab]	239853
#46	trial [ti]	142906
#47	#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	988694

#48	animals [mh] NOT humans [mh]	4045397
#49	#47 NOT #48	912362
#50	#39 AND #49	280

Tabela 133. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	198
#2	Arthritis, Psoriatic	602
#3	#1 or #2	602
#4	certolizumab	207
#5	CDP870	9
#6	CDP 870	3
#7	Cimzia	15
#8	#6 or #7 or #8 or #9	208
#9	adalimumab	958
#10	D2E7 antibody	15
#11	Humira	55
#12	#10 or #11 or #12	960
#13	etanercept	1034
#14	Enbrel	64
#15	TNFR-Fc fusion protein	15
#16	#14 or #15 or #16	1047
#17	infliximab	1198
#18	Remicade	60
#19	monoclonal antibody cA2	24
#20	MAb cA2	4
#21	#18 or #19 or #20 or #21	1213
#22	golimumab	252
#23	Simponi	12
#24	#23 or #24	252
#25	#8 or #12 or #16 or #21 or #24	2788
#26	#3 and #25	266

Tabela 134. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	13606
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3404
#3	'adalimumab'/syn AND [embase]/lim	18399
#4	'etanercept'/syn AND [embase]/lim	21691
#5	'infliximab'/syn AND [embase]/lim	32801
#6	'golimumab'/syn AND [embase]/lim	2903
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	46243
#8	#1 AND #7	4262
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	563

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Certolizumab vs placebo

RAPID-PsA

- Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 16 *Annals of the Rheumatic Diseases* (2014) 73:1 (48-55). Date of Publication: January 2014.
- van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2014) 73:1 (233-237). Date of Publication: January 2014.
- Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of the RAPID-PsA Study. *Arthritis care & research* (2014) 66:7 (1085-92).
- Kavanaugh A, Gladman D, Van Der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2015) 74:1 (44-51). Date of Publication: 1 Jan 2015.
- Osterhaus J.T, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Research and Therapy* (2014) 16:4 Article Number: R140. Date of Publication: 4 Jul 2014

Adalimumab vs placebo

Genovese 2007

- Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1439.

ADEPT

- Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Sasso EH. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):476-88.
- Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):163-8.
- Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89.
- Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, Birbara C, Thomson GT, Perdok RJ, Medich J, Wong RL, Gladman DD. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):702-9.
- Gladman D.D. Mease P.J. Choy E.H.S. Ritchlin C.T. Perdok R.J. Sasso E.H. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Research and Therapy* (2010) 12:3 Article Number: R113.

Etanercept vs placebo

Mease 2000

- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul 29;356(9227):385-90.

- Mease P., Psoriatic arthritis: The role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept, *Clinical and Experimental Rheumatology* (2002) 20:6 SUPPL. 28 (S-116-S-121).
- Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, Van Riel PL. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1373-8
- Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60 Suppl 3:iii37-40.

Mease 2004

- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2006 Apr;33(4):712-21.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2264-72.
- Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2461-5. Epub 2011 Sep 1.
- Mease P.J. Woolley J.M. Singh A. Tsuji W. Dunn M. Chiou C.-F. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology* (2010) 37:6 (1221-1227).

Infliximab vs placebo

IMPACT

- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1227-36.
- Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, Keenan G, Burmester G, Furst DE, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J, van der Heijde D. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1038-43.

- Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):869-76.

IMPACT 2

- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1150-7.
- Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr;65(4):471-7.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Mease PJ, Gladman DD, de Vlam K, Geusens PP, Birbara C, Halter DG, Antoni C; IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):498-505.
- van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, de Vlam K, Geusens P, Birbara C, Halter D, Beutler A. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2698-707.

Golimumab vs placebo

GO-REVEAL

- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):976-86.
- Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratlle A, Xu W, Mudivarthi S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy,

radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2504-17.

- Kavanaugh A, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Longer-term Outcomes Including Enthesitis and Dactylitis with Golimumab Treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012 Jul;89:90-3.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, Mack M, Tandon N, Han C, Mease P. Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1666-73.
- Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, Mudivarthi S, Xu W, Mack M, Xu Z, Beutler A. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 1;72(11):1777-85.
- Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Murphy FT, Papp K, Gomez-Reino JJ, Mack M, Beutler A, Gladman D, Kavanaugh A. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):83-8.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Aalbers 2012	Aalbers, C. J., D. M. Gerlag, et al. (2012). Intra-Articular Etanercept Treatment in Inflammatory Arthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. <i>Arthritis and rheumatism</i> 64: S574-S575.	Abstrakt konferencyjny
Conti 2008	Conti, F., F. Ceccarelli, et al. (2008). Intra-Articular Infliximab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis with Monoarthritis Resistant to Local Glucocorticoids. <i>Clinical Efficacy Extended to Patients on Systemic Anti-Tumour Necrosis Factor (Alpha)</i> . <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 67(12): 1787-1790.	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane
Goedkoop 2004	Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB, Picavet DI, de Rie MA, Bos JD, Tak PP. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2004 Jul;63(7):769-73.	Niewłaściwa dawka infliksymabu – 3 mg/kg m.c.
Mease 2002	Mease, P. (2002). Psoriatic arthritis: The Role of Tnf Inhibition and the Effect of Its Inhibition with Etanercept. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 20(6 Suppl 28): S116-121.	Publikacja, mająca charakter przeglądu badań dotyczących etanerceptu
Prinz 2010	Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, Molta CT, Freundlich B. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 May;25(5):559-64.	Niewłaściwy komparator; porównanie dwóch dawek etanerceptu
Spadaro 2008	Spadaro, A., F. Ceccarelli, et al. (2008). Life-Table Analysis of Etanercept with or without Methotrexate in Patients with Psoriatic Arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 67(11): 1650-1651.	Niewłaściwy komparator; porównanie dwóch dawek etanerceptu
Torii 2010	Torii H, Nakagawa H; Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>J Dermatol Sci</i> . 2010 Jul;59(1):40-9.	Niewłaściwe wskazanie; tylko część pacjentów ma ŁZS
de Groot 2012	de Groot M, Picavet DI, van Kuijk AW, Tak PP, Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB. A prospective, randomized, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on lesional and nonlesional skin. <i>Dermatology</i> . 2012;225(4):298-303.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
van Kuijk 2009	van Kuijk AW, Gerlag DM, Vos K, Wolbink G, de Groot M, de Rie MA, Zwinderman AH, Dijkmans BA, Tak PP. A prospective, randomised, placebo-controlled study to identify biomarkers associated with active treatment in psoriatic arthritis: effects of adalimumab treatment on synovial tissue. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Aug;68(8):1303-9.	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
van Kuijk 2010	van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC, Sakkee N, Baeten DL, Gerlag DM, Tak PP. Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: effects of adalimumab versus placebo. <i>PLoS One</i> . 2010 Sep 3;5(9).	Zbyt krótki czas obserwacji – 4 tygodnie
Kay 2015	Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia E, C. Hsu B, Mack M.	Przedłużenie

Kavanaugh 2015	<p>Goldstein N, Braun J, Kavanaugh A. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74:3 (538-546). Date of Publication: 1 Mar 2015</p> <p>Kavanaugh A(1), van der Heijde D, Beutler A, Gladman D, Mease P, Krueger GG, McInnes IB, Helliwell P, Coates LC, Xu S. Patients with Psoriatic Arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy demonstrate less radiographic progression: Results through 5 years of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i>. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/acr.22576.</p>	<p>badania, brak grupy kontrolnej</p> <p>Przedłużenie badania, brak grupy kontrolnej</p>
Helliwell 2014	<p>Helliwell PS, Kavanaugh A. Comparison of composite measures of disease activity in Psoriatic Arthritis using data from an interventional study with golimumab. <i>Arthritis care & research</i>, 2014, VL: 66, NO: 5, PG: 749-56.</p>	<p>Publikacja miała jedynie na celu porównanie wydajności złożonych pomiarów: PASDAS, AMDF, CPDAI, DAPSA stosowanych przy ocenie ŁZS</p>
Kavanaugh 2014	<p>Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Heijde D, Zhou Y, Lu J, Leu JH, Goldstein N, Beutler A. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). <i>Annals of the rheumatic diseases</i>, 2014, VL: 73, NO: 9, PG: 1689-94</p>	<p>Przedłużenie badania, brak grupy kontrolnej</p>
Boggs 2014	<p>Boggs RL, Kárpáti S, Li W, Williams T, Pedersen R, Mallbris L, Gniadecki R. Employment is maintained and sick days decreased in psoriasis/Psoriatic Arthritis patients with etanercept treatment. <i>BMC Dermatol</i>. 2014 Aug 5;14:14. doi: 10.1186/1471-5945-14-14.</p>	<p>Niewłaściwy komparator; porównanie dwóch dawek etanerceptu</p>
Behrens 2014	<p>Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2015 May;54(5):915-26. doi: 10.1093/rheumatology/keu415. Epub 2014 Oct 27.</p>	<p>Publikacja miała character przeglądu istniejących dowodów, porównujących monoterapię inhibitorami TNF-α vs terapia skojarzona z MTX u pacjentów z PsA, badanie RAPID-PsA (certolizumab pegol) nie zostało wzięte pod uwagę, ponieważ zawierało ono jedynie dane porównujące certolizumab vs terapię skojarzoną z LMPCh</p>

Felquer 2014	Felquer M.L.A. Coates L.C. Soriano E.R. Ranza R. Espinoza L.R. Helliwell P.S. FitzGerald O. McHugh N. Roussou E. Mease P.J. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review Journal of Rheumatology (2014) 41:11 (2277-2285). Date of Publication: 1 Nov 2014	Systematyczny przegląd dostępnych terapii w leczeniu stawów obwodowych w ŁZS, brak analizy wyników Nie jest to przegląd systematyczny, przeszukano jedynie bazę PubMed, przedstawiono różne opcje dostępne zarówno w leczeniu łuszczy i ŁZS, brak analizy wyników,
Gan 2013	Gan E.Y. Chong W.-S. Tey H.L. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: Focus on new agents. BioDrugs (2013) 27:4 (359-373). Date of Publication: August 2013	

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	
	RAPID-PsA	Genovese 2007	ADEPT	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Kryteria włączenia								
Wiek ≥ 18 lat	+	+	+	+	+	+	+	+
Aktywne średnie lub ciężkie ŁZS	+	+	+	+	+	+	+	+
Zmiany łuszczycowe obecne na skórze lub łuszczycyca w wywiadzie	+	+	+		+	+		+
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh	+	+				+	+	+
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ			+	+	+	+		+
Kryteria wykluczenia								
Miejscowe leczenie łuszczycy w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania		+	+	+	+			
Wcześniejsze leczenie anti-TNF α	jeśli ≤ 1 to dozwolony, ale konieczny odpowiedni okres eliminacji leku. Niedozwolony przy pierwotnym braku odpowiedzi	+	+			+		+
Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje	(chyba że rozpoczęto leczenie wcześniej niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania)	+	+			pacjenci z uśpioną formą gruźlicy mogli wziąć udział w badaniu pod warunkiem podjęcia leczenia	+	+
Inne choroby przewlekłe lub zapalne	(inne choroby zapalne stawów)	+						+
Choroby demielinizacyjne w wywiadzie	+	+	+					+
Nowotwór w wywiadzie	+	+						+
Zmiany skórne inne niż łuszczycowe		+		+				+

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania EŻS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniejsze stosowanie [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]		
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh
Certolizumab vs placebo																	
RAPID-PsA	PLA, N=136	47,3 (11,1)	k: 79 (58,1)	7,9 (7,7)	9,0 (0,2-131,0)*	63,2	19,9 (14,7)	10,4 (7,6)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	59/136 (43)	19,1	54,4/ 44,1†	1,4	84 (61,8)	dozwolone o ile podanie doustne (dawka ≤ 10 mg/dzień)	88 (64,7)
	CER 200, N=138	48,2 (12,3)	k: 74 (53,6)	9,6 (8,5)	7,0 (0,2-238,0)*	65,2	21,5 (15,3)	11,0 (8,8)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	-	22,5	44,2/ 52,9†	1,5	88 (63,8)		99 (71,7)
	CER 400, N=135	47,1 (10,8)	k: 73 (54,1)	8,1 (8,3)	8,7 (0,1-87,0)*	56,3	19,6 (14,8)	10,5 (7,5)	12 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	-	17,0	53,3/44,5†	1,4	88 (65,2)		100 (74,1)
Adalimumab vs placebo																	
ADEPT	PLA, N=162	47,7 (11,3)	k: 73 (54,1)	9,2 (8,7)	1,4 (1,7)	43	25,8 (18,0)	14,3 (11,1)	12 tydzień 24 tydzień	po 12 (otrzymywali kortykosterydy lub LMPCh)	b.d.	wykluczone	b.d.	1,5 ±1,2	81 (50,0)	dozwolone (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu /dzień)	0‡
	ADA,	50,4	m: 89	9,8	1,4 (2,1)	46	23,9	14,3	12 tydzień	po 12 (otrzymywali	b.d.	wykluczone	b.d.	1,5 ±1,2	77 (51,0)	dozwolone	0‡

* mediana (zakres);

† odsetek pacjentów którzy przed rozpoczęciem badania otrzymywali 1 LMPCh / odsetek pacjentów, którzy przed rozpoczęciem badania otrzymywali przynajmniej 2 LMPCh;

‡ niedozwolone inne niż MTX.

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania łZS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniej stosowane [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]			
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh	
	N=151	(11,0)	(54,9)	(8,3)			(17,3)	(12,2)	24 tydzień	kortykosterydy lub LMPCh								
Genovese 2007	PLA, N=49	47,7 (11,3)	m: 85 (56,3)	7,2 (7,0)	1,6 (1,7)	b.d.	29,3 (18,1)	18,4 (12,1)	12 tydzień	-	-	wykluczone	98	2,1 ± 1,3	23 (46,9)	18,4 (dawka ekwiwalentna na ≤ 10 mg prednizonu /dzień)	33 (67,3)	
	ADA, N=51	50,4 (11,0)	m: 25 (51,0)	7,5 (7,0)	1,0 (1,0)	b.d.	25,3 (18,3)	18,2 (10,9)	12 tydzień	-	-	wykluczone	90,2	1,7 (0,9)	24 (47,1)	7,8 (dawka ekwiwalentna na ≤ 10 mg prednizonu /dzień)	33 (64,7)	
	Etanercept vs placebo																	
Mease 2000	PLA, N=30	43,5 (24-63)*	m: 29 (56,8)	9,5 (1,0-30,0)*	-	63,3	-	-	12 tydzień	-	-	0 (0,0)	b.d.	2 (1-5)*	14 (46,6)	40	0 (0,0) †	
	ETA, N=30	46,0 (30-70)*	m: 18 (60,0)	9,0 (1,0-31,0)*	-	63,3	-	-	12 tydzień	-	-	0 (0,0)	b.d.	1,5 (0-4)*	14 (46,6)	20	0 (0,0) †	
Mease 2004	PLA, N=104	47,3 (21-73)*	m: 16 (53,3)	9,2	-	b.d.	≥3	≥3	12 tydzień 24 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	43 (41,3)	15	0 (0,0) †	
	ETA, N=101	47,6 (18-76)*	m: 47 (45,1)	9,0	-	b.d.	≥3	≥3	12 tydzień 24 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	41 (42,0)	19	0 (0,0) †	
Inflixymab vs placebo																		
IMPACT	PLA, n=52	45,2 (9,7)	m: 58 (57,0)	11,0 (6,6)	3,1 (3,8)	b.d.	20,4	14,7	16 tydzień	16 tydzień	50 (100)^^	b.d.	b.d.	b.d.	34 (65,4)	dozwolone przy	41 (79)	

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Grupa badana	Wiek [lata (SD)]	Płeć [n (%)]	Czas trwania ŁZS [lata (SD)]	Wyjściowy poziom CRP [mg/L (SD)]	% pacjentów z zajęciem co najmniej 3% ciała	Średnia liczba zajętych stawów		Moment pomiaru punktów końcowych	Early escape		Wcześniejsze stosowanie [%]			Inne leki stosowane podczas badania [n (%)]		
							bolesnych	obrzękniętych		Moment skrzyżowania	Pacjenci skrzyżowani [n (%)]	TNF-alfa	LMPCh	Ilość wcześniej stosowanych LMPCh	MTX	KS	LMPCh
IMPACT 2	IFX, N=52	45,7 (11,1)	k: 22 (42,3)	11,7 (9,8)	2,2 (2,7)	b.d.	23,7	14,6	16 tydzień	-	-	b.d.	b.d.	b.d.	24 (46,2)	33 (63)	podaniu doustnym (dawka ekwiwalentna ≤ 10 mg prednizonu /dzień)
	PLA, n=100	46,5 (11,3)	k: 22 (42,3)	7,5 (7,8)	2,3 (3,4)	87	25,1	14,4	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	47	wykluczone	b.d.	b.d.	45 (45,0)	10	0 (0,0) †
	IFX, N=100	47,1 (12,8)	k: 49 (49,0)	8,4 (7,2)	1,9 (2,1)	83	24,6	13,9	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	9	wykluczone	b.d.	b.d.	47 (47,0)	15	0 (0,0) †
Golimumab vs placebo																	
GO-REVEAL	PLA, N=113	47 (10,6)	k: 29 (29,0)	7,6 (7,9)	1,3 (1,6)	69,9	21,9	13,4	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	51/113 (45)**	wykluczone	b.d.	b.d.	54 (47,7)	17	-0 (0,0) †
	GOL 50 mg, N=146	45,7 (10,7)	m: 69 (61)	7,2 (6,8)	1,3 (1,6)	74,6	24	14,1	14 tydzień 24 tydzień	16 tydzień	28/146 (28)***	wykluczone	b.d.	b.d.	71 (48,6)	13	-0 (0,0) †

** przejście do grupy golimumabu 50 mg; *** przejście do grupy golimumabu 100 mg; ^ N=135; ^^ 2 pacjentów uprzednio przerwało leczenie z powodu AE i wycofania zgody.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	Certolizumab vs placebo			Adalimumab vs placebo				Etanercept vs placebo			Golimumab vs placebo			Inflixymab vs placebo				
	RAPID-PsA			ADEPT		Genovese 2007		Mease 2000	Mease 2004		GO-REVEAL			IMPACT 1		IMPACT 2		
	PLA	CER 200	CER 400	PLA	ADA	PLA	ADA	PLA	ETA	PLA	ETA	PLA	GOL 50	GOL 100	PLA	IFX	PLA	IFX
Liczba randomizowanych pacjentów [n]	136	138	135	162	153	51	51	30	30	104	101	113	146	146	52	52	100	100
Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie [n]	136	138	135	162	151	49	51	30	30	104	101	113	146	146	52	52	100	100
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	15 (11,0)	10 (7,2)	15 (11,1)	13 (8,0)	11 (7,2)	3 (6,1)	1 (1,9)	4 (13,3)	0 (0,0)	32 (30,7)	8 (7,9)	10/12 (8,8/10,6)	7/9 (4,7/6,2)	2/4 (1,3/2,7)	2 (3,8)*	3 (5,8)*	9/2 (9,0/2,0) ^a	12/1 (12/1,0) ^a
Przyczyna nieukończenia [n (%)]																		
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (2,0/0,0)	0/1 (0,0/1,0)
Pacjenci straceni z obserwacji	4 (2,9)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,6)	3 (1,9)	1 (2,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	4 (3,5)	2 (1,3)	2/4 (1,3/2,7)	0 (0,0)	1 (1,9)	1/0 (1,0/0,0)	2/0 (2,0/0,0)
Działania niepożądane	2 (1,5)	4 (2,9)	7 (5,2)	4 (2,4)	1 (0,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	3 (10,0)	0 (0,0)	23 (22,1)	5 (4,9)	2 (1,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,9)	2 (3,8)	1/1 (1,1/1,1)	5/0 (5,0/0,0)
Pacjenci, którzy wycofali zgodę	6 (4,4)	2 (1,4)	5 (3,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	3 (2,8)	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Decyzja lekarza/złama	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	5 (3,0)	3 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,8)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2/0 (2,0/0,0)	1/0 (1,0/0,0)

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

nie protokołu))))))))))))))))))
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	4 (2,6)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/5 (2,6/4 ,4)	3/5 (2,0/3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Inne	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/1 (3,0/1,0)	4/0 (4,0/0,0)

* Faza pierwsza badania – przed skrzyżowaniem; ^ Spośród 100 pacjentów przypisanych do każdej z grup, w grupie placebo 47 pacjentów rozpoczęło w 16. tygodniu wczesną ucieczkę, a w grupie infliksymabu – 9 pacjentów – dane dla tych pacjentów podano po prawej stronie ukośnika, a dla pozostałych – po lewej; # do 16. tygodnia.

Aneks 7. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Punkt końcowy	Certolizu-mab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Infliksymab vs placebo		Golimumab vs placebo
	RAPID-PSA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT	IMPACT 2	GO-REVEAL
Odpowiedź ACR20	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR50	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR70	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PsARC	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź PASI50	+	+			+	+	+	+
Odpowiedź PASI75	+	+		+	+	+	+	+
Odpowiedź PASI90	+	+				+	+	+
Komponenty odpowiedzi ACR	+	+	+	+	+	+	+	+
SF-36	+	+	+		+		+	+
Ocena stanu przyczepów ścięgnistych i stawów międzypaliczkowych	+	+	+			+	+	+
Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza			+	+		+	+	
DLQI	+	+	+					
			(wraz z oceną łuszczycy przez					

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Certolizu-mab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Inflixymab vs placebo		Golimumab vs placebo	
	RAPID-PSA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	IMPACT	IMPACT 2	GO-REVEAL	
			lekarza)						
DAS 28						+		+	
							+		
Inne	+	+	+	+	+	+	+	+	
	(obserwacje radiograficzne, PASI 90, mNAPSI)	(obserwacje radiograficzne, PASI90, FACIT-F)	(FACIT-F)	(sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych i spuchniętych stawów)	(obserwacje radiograficzne)	(PASI 90, CRP/OB, ilość spuchniętych i bolesnych stawów)	(sztywność poranna stawów, dodatkowa ocena kluczowych zmian skórnych, ilość spuchniętych i bolesnych stawów)	(NAPSI, sztywność poranna stawów, PASI90, ocena kluczowych zmian skórnych)	

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	RAPID-PsA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Metoda badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Jednośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Skrzyżowane	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	92 ośrodki (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania, Brazylia, Argentyna, Meksyk)	50 ośrodków (Stany Zjednoczone, Kanada, Belgia, Austria, Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania)	16 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych	1 ośrodek (Stany Zjednoczone)	17 ośrodków (ze Stanów Zjednoczonych, Kanady)	58 ośrodków (18 ze Stanów Zjednoczonych, 18 z Kanady i 22 z Europy)	9 ośrodków (Stany Zjednoczone i Kanada)	36 ośrodków (19 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Europie, 8 w Kanadzie)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	409/409/409	315/313/313	102/100/100	60/60/60	205/205/205	405/405/405	104/104/103	200/200/247 ¹

¹ Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została na liczącej 97 osób grupie placebo oraz na liczącej 150 osób grupie złożonej z pacjentów którzy zostali przydzielili do grupy infliksymabu, tych, którzy skorzystali z early escape w 16 tygodniu oraz którzy przez pomyłkę otrzymali infliksymab

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	RAPID-PsA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Czas obserwacji	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	12 tyg. (obserwacja podstawowa)	12 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)	15 tyg. (obserwacja podstawowa)	24 tyg. (obserwacja podstawowa)
Populacja	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, łuszczyca aktywna lub w wywiadzie) pomimo leczenia LMPCh	Pacjenci z średnim lub ciężkim ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy), nieodpowiadający na leczenie NLPZ	Pacjenci z średnim lub ciężkim ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, aktywna łuszczyca w wywiadzie) pomimo leczenia LMPCh	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy) pomimo leczenia NLPZ	Pacjenci z ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia NLPZ	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 3 opuchnięte i ≥ 3 bolesne stawy, ujemny czynnik reumatoidalny, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym obwodowym zapaleniem wielostawowym (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, ESR ≥ 28 mm/h, poziom CRP ≥ 15 mg/l, poranna sztywność stawów ≥ 45 minut, ujemny czynnik reumatoidalny) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ	Pacjenci z aktywnym ŁZS (≥ 5 opuchniętych i bolesnych stawów, CRP ≥ 15 mg/l i/lub poranna sztywność stawów ≥ 45 minut, łuszczyca, obecność zmian łuszczycowych o średnicy ≥ 2 cm) pomimo leczenia LMPCh lub NLPZ
Porównywane interwencje	certolizumab pegol 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie (n=138) lub 400 mg co 4 tygodnie (n=135), placebo co 2 tygodnie (n=136)	adalimumab 40 mg co 2 tyg. (N=153), placebo co 2 tyg. (N=162)	adalimumab 40 mg co 2 tyg. (n=51), placebo co 2 tyg. (n=51)	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=30), placebo 2 razy w tygodniu (n=30)	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=101), placebo 2 razy w tygodniu (n=104)	golimumab 50 mg co 4 tygodnie (N=146) golimumab 100 mg co 4 tygodnie (N=146), placebo 4 tygodnie (N=113)	inflixymab 5 mg/kg (n=52) placebo (n=52) w tygodniu 0, 2, 6 i 14	inflixymab 5 mg/kg (n=100) placebo (n=100) w tygodniu 0, 2, 6 oraz dawki podtrzymujące w tygodniu 14 i 22
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany	Opisany
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, UCB Pharma	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Abbott Laboratories	Opisany, Immunex Corporation	Opisany, Immunex Corporation	Opisany, Centocor Research and Development, Inc. i Schering-Plough	Opisany, Centocor Inc. i Schering-Plough Research Institute	Opisany, Centocor Inc. i Schering-Plough

Badanie	Certolizumab vs placebo	Adalimumab vs placebo		Etanercept vs placebo		Golimumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	
	RAPID-PsA	ADEPT	Genovese 2007	Mease 2000	Mease 2004	GO-REVEAL	IMPACT	IMPACT 2
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy, którzy dostali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci	Tak Analiza skuteczności i bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność certolizumabu pegol niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu 50 i 100 mg niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność inflixymabu niż placebo	H: superiority Wyższa skuteczność inflixymabu niż placebo

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

Tabela 135. Randomizowane badania kliniczne dotyczące certolizumabu pegol, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Status	Zidentyfikowane publikacje
NCT01087788	Certolizumab Pegol in Subjects With Adult Onset Active and Progressive Psoriatic Arthritis	III	Biological: CZP 200 mg Q2W Biological: CZP 400 mg Q4W	Placebo	Tak	Wg informacji na stronie badanie trwa nadal, ale rekrutacja nowych uczestników została zakończona	Mease 2014 ¹ van der Heijde 2013 ² Osterhaus 2014 ³ Kavanaugh 2014 ⁴ Gladman 2014 ⁵
NCT02132234	Effects of Biological Treatment on Blood Pressure and Endothelial Function in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis	IV	Etanercept Adalimumab Certolizumab Infliximab	Placebo	Nie	Badanie w trakcie rekrutacji uczestników.	Brak

¹Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. Epub 2013 Aug 13.

² van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697. Epub 2013 Aug 13.

³ Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jul 4;16(4):R140. doi: 10.1186/ar4602.

⁴ Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):44-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205198. Epub 2014 Jun 18.

⁵ Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Jul;66(7):1085-92. doi: 10.1002/acr.22256.

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Status	Zidentyfikowane publikacje
	and Ankylosing Spondylitis						

Aneks 10. 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.⁴⁸

URPL

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

FDA/MedWatch

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.⁴⁹

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.⁵⁰

W kwietniu 2012 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.⁵¹

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.⁵²

Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

3 listopada 2011⁵³, 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 07.09.2011⁵⁴ roku FDA zawarła następujące informacje skierowane do pracowników służby zdrowia:

- pacjenci leczeni blokerami TNF α 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 α 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 α ;
- pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia;
- przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF α 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 α do programu FDA MedWatch.

W komunikacie z dnia 18.04.2014⁵⁵ oraz w komunikacie z dnia 14.04.2014⁵⁶ 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 α azatiopryny, i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch.

W komunikacie z dnia 04.08.2009⁵⁷ 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, drożdżycza, 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 grzybicze 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.⁵⁸

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 Eudragilance 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).⁵⁹

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

W Wielkiej Brytanii stosuje się następujące inhibitory TNF- α : adalimumab, **certolizumab**, etanercept i infliksymab. Zgodnie informacjami zawartymi na stronie internetowej Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), z kwietnia 2014 roku, inhibitory TNF- α 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- α zmarł z powodu gruźlicy, która nie została rozpoznana.⁶⁰

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 5 992 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane z zastosowaniem leku Cimzia (do kwietnia 2015 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.

DrugLib

Na stronie internetowej bazy leków DrugLib nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu certolizumabu pegol.

Gezondheidsraad

Na stronie internetowej holenderskiej Gezondheidsraad nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa preparatu certolizumabu pegol.

Aneks 11. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania

Tabela 136. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nazwa programu lekowego	Poziom odpłatności
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4363,63	4363,63	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Inflixtra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1663,58	1508,22	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksymab	2219,49	1508,22	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksymab	1508,22	1508,22	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.35 Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne

Etanerceptum	wstrzykiwaczu, 50 mg Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fioł. + 4amp- strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	2097,9	2097,9	B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)	bezpłatne
--------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	---------------	-------------------------------------	--------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

Aneks 12. Bezpieczeństwo leczenia - porównania bezpośrednie

Certolizumab vs placebo

Tabela 137. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	94 (68,1)	136	92 (67,6)	1,01 (0,86; 1,19)
	400 mg	135	96 (71,1)	136	92 (67,6)	1,05 (0,90; 1,23)
	200 mg+400 mg	273	190 (69,6)	136	92 (67,6)	1,03 (0,89; 1,18)

Tabela 138. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	8 (5,8)	136	6 (4,4)	1,31 (0,47; 3,69)
	400 mg	135	13 (9,6)	136	6 (4,4)	2,18 (0,85; 5,57)
	200 mg+400 mg	273	21 (7,6)	136	6 (4,4)	1,74 (0,72; 4,22)

Tabela 139. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	4 (2,9)	136	2 (1,5)	1,97 (0,37; 10,58)
	400 mg	135	6 (4,4)	136	2 (1,5)	3,02 (0,62; 14,71)
	200 mg+400 mg	273	10 (3,7)	136	2 (1,5)	2,49 (0,55; 11,21)

Tabela 140. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	39 (28,3)	136	37 (27,2)	1,04 (0,71; 1,52)

400 mg	135	41 (30,4)	136	37 (27,2)	1,12 (0,77; 1,62)
200 mg+400 mg	273	80 (29,3)	136	37 (27,2)	1,08 (0,77; 1,50)

Tabela 141. Infekcje – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	60 (43,5)	136	52 (38,2)	1,14 (0,85; 1,51)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	52 (38,2)	1,05 (0,78; 1,41)
	200 mg+400 mg	273	114 (41,8)	136	52 (38,2)	1,09 (0,85; 1,41)

Tabela 142. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	200 mg	138	2 (1,4)	136	1 (0,7)	1,97 (0,18; 21,48)
	400 mg	135	2 (1,5)	136	1 (0,7)	2,01 (0,18; 21,96)
	200 mg+400 mg	273	4 (1,5)	136	1 (0,7)	1,99 (0,22; 17,66)

Tabela 143. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-PsA	200 mg	138	38 (27,5)	136	21 (15,4)	1,78 (1,11; 2,87)	8,27 (4,6; 40,3)
	400 mg	135	38 (28,1)	136	21 (15,4)	1,82 (1,13; 2,94)	7,87 (4,5; 33,5)
	200 mg+400 mg	273	76 (27,8)	136	21 (15,4)	1,80 (1,16; 2,79)	8,07 (4,9; 23,1)

Tabela 144. Reakcje w miejscu podania – certolizumab vs placebo.

Badanie	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
RAPID-PsA	200 mg	138	6 (4,3)	136	3 (2,2)	1,97 (0,50; 7,72)	-
	400 mg	135	13 (9,6)	136	3 (2,2)	4,37 (1,27; 14,97)	13,47 (7,7; 53,5)
	łączona	273	19 (7,0)	136	3 (2,2)	3,16 (0,95; 10,48)	-

Adalimumab vs placebo

Tabela 145. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Genovese 2007	51	27 (52,9)	49	39 (79,6)	0,67 (0,50; 0,89)	3,8 (2,5; 11,4)

Tabela 146. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	151	5 (3,3)	162	7 (4,3)	0,77 (0,25; 2,36)
Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	2 (4,1)	0,48 (0,04; 5,13)
Metaanaliza (fixed model)					0,70 (0,25; 1,93)

Rysunek 22. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza.

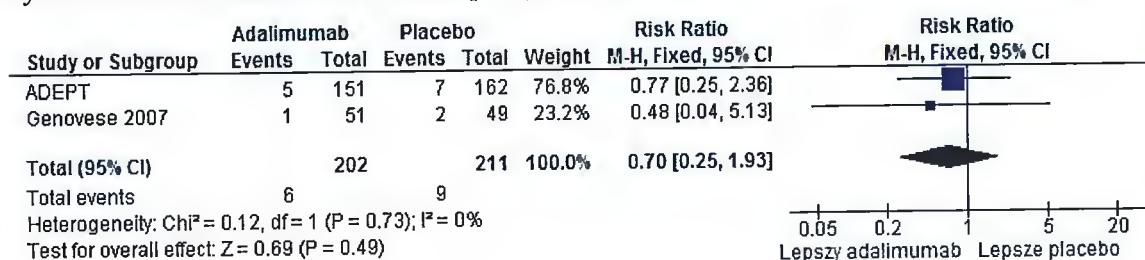


Tabela 147. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	153	3 (2,0)	162	1 (0,6)	3,18 (0,33; 30,21)
Genovese 2007	51	2 (3,9)	51	1 (2,0)	2,00 (0,19; 21,37)
Metaanaliza (fixed model)					2,58 (0,51; 13,08)

Rysunek 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.

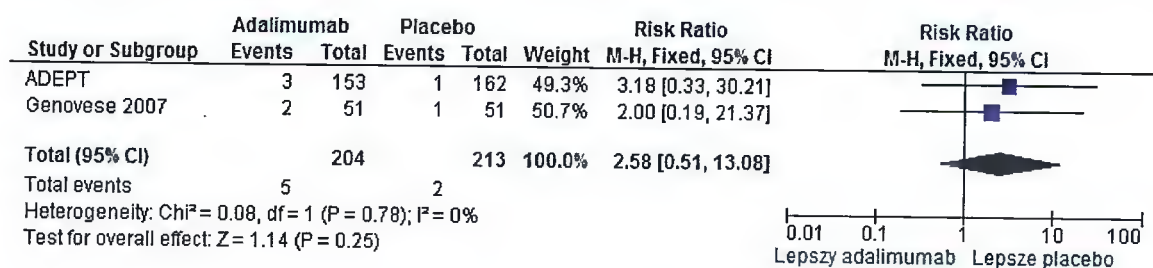


Tabela 148. Reakcje w miejscu podania – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	151	10 (6,6)	162	5 (3,1)	2,15 (0,75; 6,13)

Tabela 149. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007 [^]	51	14* (27,5)	49	14* (28,6)	0,96 (0,51; 1,80)

* wyliczone z procentów; [^]do 12. tygodnia.

Tabela 150. Infekcje – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007 [^]	51	16* (31,4)	49	9* (18,4)	1,71 (0,83; 3,50)

* wyliczone z procentów – niezgodność z odsetkami podanymi w publikacji (32,7% i 17,6%); [^]do 12. tygodnia.

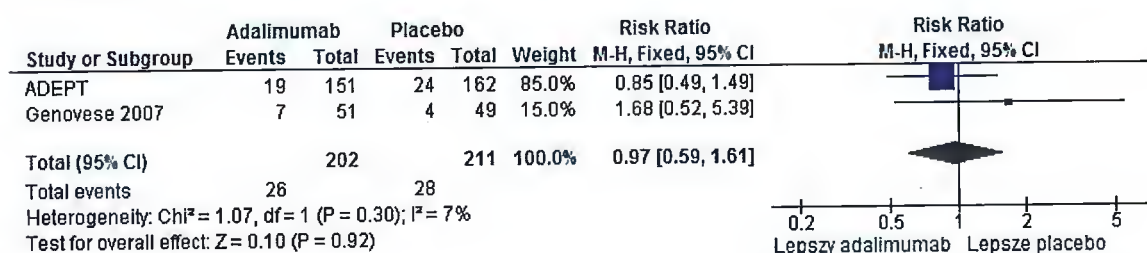
Tabela 151. Poważne infekcje – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Genovese 2007	51	0 (0,0)	49	1 (2,0)	0,32 (0,01; 7,68)

Tabela 152. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ADEPT	151	19 (12,6)	162	24 (14,8)	0,85 (0,49; 1,49)
Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	4 (8,2)	1,68 (0,52; 5,39)
Metaanaliza (fixed model)					0,97 (0,59; 1,61)

Rysunek 24. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Etanercept vs placebo

Tabela 153. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2000	30	0 (0,0)	30	1 (3,3)	0,33 (0,01; 7,87)
Mease 2004	101	4 (4,0)	104	0 (0,0)	9,26 (0,51; 169,90)
Metaanaliza (random model)					1,86 (0,07; 49,92)

Rysunek 25. Poważne działania niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza.

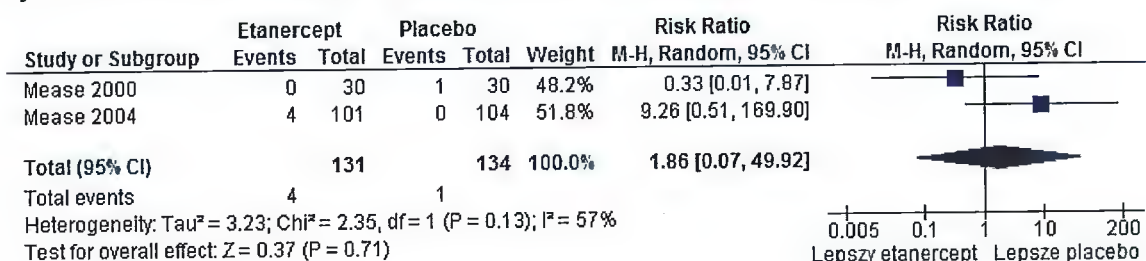


Tabela 154. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2004	101	1 (1,0)	104	1 (1,0)	1,03 (0,07; 16,24)

Tabela 155. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Mease 2004	101	21 (20,8)	104	24 (23,1)	0,90 (0,54; 1,51)

Tabela 156. Reakcje w miejscu podania – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
Mease 200*	30	6 (20,0)	30	1 (3,3)	6,00 (0,77; 46,87)	-
Mease 2004	101	36 (35,6)	104	9 (8,7)	4,12 (2,09; 8,11)	3,71 (2,65; 6,17)

* do 12 tygodnia.

Infliksymab vs placebo

Tabela 157. Zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	38 (73,1)	51	33 (64,7)	1,13 (0,87; 1,47)

Tabela 158. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	1 (1,9)	51	1 (2,0)	0,98 (0,06; 15,26)

Tabela 159. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	2 (3,8)	51	1 (1,9)	2,00 (0,19; 21,38)
IMPACT 2	100	5 (5,0)	100	2 (2,0)	2,50 (0,50; 12,59)
Metaanaliza (fixed model)					2,33 (0,61; 8,85)

Rysunek 26. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza.

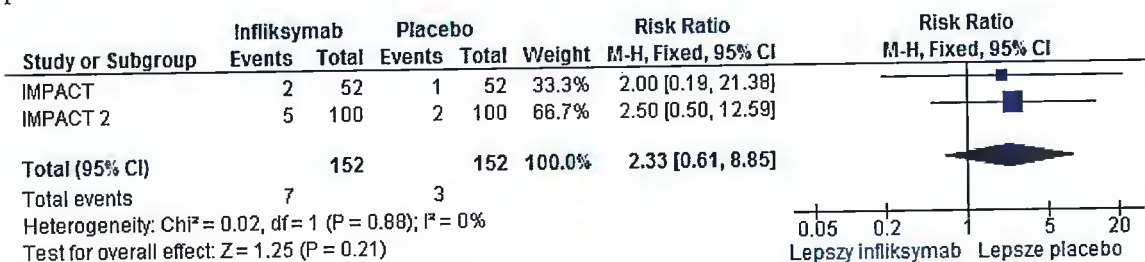


Tabela 160. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	

IMPACT	52	29 (55,8)	51	24 (47,1)	1,19 (0,81; 1,73)
--------	----	-----------	----	-----------	-------------------

Tabela 161. Infekcje górnych dróg oddechowych – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
IMPACT	52	1 (1,9)	51	5 (9,8)	0,20 (0,02; 1,62)

Golimumab vs placebo

Tabela 162. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Tabela 163. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Tabela 164. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-

Tabela 165. Infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	48 (32,9)	113	27 (23,9)	1,38 (0,92; 2,06)

Tabela 166. Poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Tabela 167. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.

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

Tabela 168. Reakcje w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo

Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
GO-REVEAL	146	4 (2,7)	113	3 (2,7)	1,03 (0,24; 4,52)

Aneks 13. Ryzyko związane ze stosowaniem certolizumabu w oparciu o Development Safety Update Report Number 5 (PSUR)

Tabela 169. Poważne, zidentyfikowane rodzaje ryzyka.*

Ryzyko	Dane kliniczne
Zakażenia obejmujące gruźlicę i poważne zakażenia oportunistyczne	<p>W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu, odnotowano 14 poważnych zakażeń, zgłoszonych przez 11 osób (2,8%) (4 pacjentów z grupy CZP* 200 mg, 7 pacjentów z grupy CZP 400 mg). Do najczęściej występujących poważnych zakażeń wg HLT** należy zakażenie dolnych dróg oddechowych i infekcje płuc, które były zgłaszane 5 razy przez 4 pacjentów (1,0%). Pozostałe poważne zdarzenia wg PT***: zapalenie płuc (3 zdarzenia, 1 odnotowano w fazie podwójnego zaślepienia), ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) (2 zdarzenia u dwóch pacjentów, odnotowane po fazie podwójnego zaślepienia), każde z tych zdarzeń zostało zgłoszone przez dwóch pacjentów. Żadne inne poważne zdarzenia nie zostały zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta.</p>
Umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca (NYHA III/IV)	<p>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, odnotowane podczas zaślepienia okresu dawkowania lub otwartego okresu leczenia obejmowały pojedyncze zdarzenia zapalenia mięśnia sercowego, zawał serca, ostry zawał serca, zatrzymanie akcji serca, zakrzepicę żylną, zakrzepicę żył głębokich, przemijający atak niedokrwienny, oraz 2 zdarzenia niestabilnej duszniczy bolesnej. Poważne zdarzenia niepożądane: zwał serca i zatrzymanie krążenia były śmiertelne.</p>
Reakcje nadwrażliwości	<p>Zgłaszane przypadki były łagodne, nie związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem i nie doprowadziły do żadnych zmian badanego leku.</p>
Nowotwory złośliwe obejmujące chłoniaka, białaczkę, raka z komórek Merkela (MCC), T-komórkowego chłoniaka wątroby i śledziony (HSTCL), czerniaka	<p>Zgłoszono 5 nowotworów: rak piersi (2 zdarzenia, zgłoszone po fazie podwójnego zaślepienia), chłoniak (1 zdarzenie, zgłoszone po fazie podwójnego zaślepienia), rak szyjki macicy, stadium 0 (1 zdarzenie w fazie podwójnego zaślepienia). Odnotowano także jedno zdarzenie, nowotwór niezwiązany z tarczycą. Żadne z tych zdarzeń nie przyczyniło się do zmian w badanym leku, czy też do wycofania pacjentów z badania. Wszyscy pacjenci mieli powyżej 30 lat, w momencie wystąpienia zdarzenia. Chłoniak i jedno zdarzenie – rak piersi były śmiertelne. Oba zdarzenia zostały uznane za co najmniej możliwie związane z badanym lekiem.</p>
Zaburzenia demielinizacyjne	<p>W badaniu RAPID-PsA nie odnotowano żadnych zaburzeń demielinizacyjnych.</p>
Niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia i leukopenia	<p>W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu częstość występowania leukopenii, neutropenii i trombocytopenii we wszystkich grupach</p>

* Poważne, zidentyfikowane ryzyko dla certolizumabu pegol opracowano w oparciu o skumulowane dane kliniczne i przedkliniczne, zebrane podczas prowadzenia programu rozwoju klinicznego certolizumabu pegol. Plan Zarządzania Ryzykiem (4.09.2014).

	<p>przyjmujących CPZ była niska (odpowiednio: 1,0%, 1,3%, 0,5%). Wszystkie z tych zdarzeń miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie wymagały przerwy w badanym leku.</p> <p>64-letnia kobieta z grupy CPZ 200mg, 45 dni po rozpoczęciu badania, zgłosiła poważne zdarzenie niepożądane – skórny toczень rumieniowaty (podostra postać skórna tocznia rumieniowatego). Zdarzenie uznano za umiarkowane i prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Dodatkowo stosowano leczenie obejmujące: meloksykam, metotreksat, omeprazol i chloramfenikol. Zdarzenie nie zostało rozwiązane do końca 24-tygodniowego okresu podwójnego zaślepienia. Nie zastosowano przerwy w ramach badania leku. Zdarzenie to zostało odnotowane w okresie podwójnego zaślepienia jako zdarzenie ciągłe. W tym momencie badanie leku zostało przerwane na stałe.</p>
Toczeń i toczень jako choroba	<p>W badaniu RAPID-PsA nie odnotowano żadnych przypadków sarkoidozy.</p>
Immunogenność, w tym sarkoidoza	<p>Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń łuszczycy, bądź łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (RAPID-PsA). W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu odnotowano dwa zdarzenia łuszczycy, u dwóch pacjentów (0,5%), które przyczyniły się do przerwania badania (RAPID-PsA).</p>
Wystąpienie lub nasilenie się łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp)	<p>Odnotowano jedno zdarzenie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u 1 pacjenta (0,3%) w całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu, oraz 1 zdarzenie u 1 pacjenta (0,3%) w okresie podwójnego zaślepienia. Zdarzenia zostały uznane za poważne (RAPID-PsA) i przyczyniły się do wycofania się z badania. Nie odnotowano żadnych przypadków zapalenia wątroby.</p>
Zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie wątroby typu B, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza	

* certolizumab pegol, **HLT – high level term, ***PT – preferred term

Tabela 170. Poważne, potencjalne rodzaje ryzyka.*

Ryzyko	Dane kliniczne
Niedokrwiennie incydenty sercowe	<p>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, odnotowane podczas zaślepienia okresu dawkowania lub otwartego okresu leczenia obejmowały pojedyncze zdarzenia zapalenia mięśnia sercowego, zawał serca, ostry zawał serca, zatrzymanie akcji serca, zakrzepicę żylną, zakrzepicę żył głębokich, przemijający atak niedokrwienny, oraz 2 zdarzenia niestabilnej dusznicy bolesnej. Poważne zdarzenia niepożądane: zwał serca i zatrzymanie krążenia były śmiertelne.</p>
Poważne zdarzenia krwawienia	<p>Odnotowane jedno poważne zdarzenie niepożądane nieprawidłowego krwawienia z macicy, zdarzenie to odnotowano podczas otwartego okresu leczenia u 52-letniej kobiety, która przyjmowała 200 mg CZP do 441 dnia. Zdarzenie uznano za umiarkowane, niezwiązane i nieprowadzące do zmiany w badanym leku. Zdarzenie zostało rozwiązane po dwóch dniach.</p>

* Potencjalne ryzyko reaktywacji zapalenia wątroby typu B zostało przekwalifikowane jako poważne, zidentyfikowane ryzyko i dodane jako „Zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie wątroby typu B, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza”. Poważne, potencjalne ryzyko dla certolizumabu pegol - Plan Zarządzania Ryzykiem (4.09.2014).

Aneks 14. Work Productivity Survey (WPS)

W badaniu RAPID-PsA, po 24 tygodniach terapii, oceniono wpływ leczenia certulizumabem pegol na produktywność. W tym celu wykorzystano badanie wydajności pracy (WPS - Work Productivity Survey), które jest nowym, zatwierdzonym kwestionariuszem oceny wpływu objawów związanych z zapaleniem stawów na produktywność pacjenta w miejscu pracy i w domu oraz na udział w działaniach rodziny, społecznych i rekreacyjnych.

Kwestionariusz WPS wykonano w trakcie wizyty podstawowej (na początku badania, patrz tabela poniżej), a następnie powtarzano co 4 tygodnie, aż do 24 tygodnia terapii (patrz tabela poniżej). Wpływ certolizumabu (200 mg i 400 mg) na produktywność pacjenta w miejscu pracy i w domu zestawiono z wpływem placebo na wyżej wymienione aspekty życia codziennego.

Po 24 tygodniach terapii, pacjenci przyjmujący certolizumab pegol, zarówno 200 mg jak i 400 mg, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali w kwestionariuszu WPS, istotną statystycznie poprawę produktywności (istotniej statystycznie różnicy nie odnotowano w przypadku dawki CZP 400 mg, gdy oceniane były: dni z wydajnością pracy zmniejszoną o $\geq 50\%$ z powodu zapalenia stawów, dni pracy opuszczone z powodu zapalenia stawów (wynik nieistotny statystycznie na korzyść CPZ 400 mg), dni wymagające pomocy z zewnątrz z powodu zapalenia stawów) – patrz tabela poniżej.

Tabela 171. RAPID-PsA: wpływ łZS na wydajność w miejscu pracy oraz w domu – dane zebrane na początku badania (populacja randomizowana)

Pytanie z kwestionariusza WPS	Placebo		CPZ 200 mg Q2W***		CPZ 400 mg Q4W***		Wszyscy pacjenci	
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana
Produktywność w miejscu pracy w ciągu poprzedniego miesiąca (tylko zatrudnieni pacjenci)	n = 77		n = 83		n = 83		n = 243	
Dni pracy opuszczone z powodu zapalenia stawów	2,6	0,0	2,0	0,0	1,6	0,0	2,0	0,0
Dni z wydajnością pracy zmniejszoną o $\geq 50\%$ z powodu zapalenia stawów*	3,8	0,0	5,2	0,0	5,1	0,0	4,7	0,0
Wskaźnik ingerencji zapalenia stawów na wydajność pracy**	4,2	5,0	4,4	5,0	3,8	4,0	4,1	5,0
Wydajność w domu i codzienne czynności w ciągu poprzedniego miesiąca	n = 136		n = 138		n = 135		n = 409	
Dni bez prac domowych z powodu zapalenia stawów	5,6	1,5	5,9	0,0	5,5	2,0	5,7	2,0
Dni z wydajnością pracy w gospodarstwie domowym zmniejszoną o $\geq 50\%$ z powodu zapalenia stawów*	8,6	5,0	7,1	4,0	7,1	5,0	7,6	5,0
Opuszczone dni w zakresie działalności rodzinnej, społecznej lub rekreacyjnej z powodu zapalenia stawów	3,7	0,0	4,1	0,0	3,3	0,0	3,7	0,0
Dni wymagające pomocy z zewnątrz z powodu zapalenia stawów	2,2	0,0	2,5	0,0	2,7	0,0	2,4	0,0

Wskaźnik ingerencji zapalenia stawów na wydajność pracy w gospodarstwie domowym** 4,9 5,0 5,2 5,0 4,9 5,0 5,0 5,0

* nie obejmuje dni liczonych w poprzednim pytaniu, „Dni pracy opuszczone z powodu zapalenia stawów”, ** skala 0-10, gdzie 0 – brak ingerencji, 10 – całkowita ingerencja, *** Q2W co 2 tygodnie, Q4W co 4 tygodnie.

Tabela 172. RAPID-PsA: wpływ łZS na wydajność w miejscu pracy oraz w domu – dane zebrane w 24. tygodniu badania (populacja randomizowana)

Pytanie z kwestionariusza WPS	Placebo	CPZ 200 mg Q2W***	CPZ 400 mg Q4W***	CPZ 200 mg – Placebo Średnia różnica (95% CI) (wartość p)	CPZ 400 mg – Placebo Średnia różnica (95% CI) (wartość p)
	Średnia				
Produktywność w miejscu pracy w ciągu poprzedniego miesiąca (tylko zatrudnieni pacjenci)	n = 76	n = 84	n = 84		
Dni pracy opuszczone z powodu zapalenia stawów	1,6	0,2	0,6	-1,4 (-3,4; -0,6) (<0,001)	-1,0 (-2,8; -0,1) (0,060)
Dni z wydajnością pracy zmniejszoną o ≥50% z powodu zapalenia stawów*	3,5	1,3	2,1	-2,2 (-4,1; -0,7) (0,003)	-1,4 (-3,4; 0,6) (0,176)
Wskaźnik ingerencji zapalenia stawów na wydajność pracy**	3,2	1,7	1,9	-1,4 (-2,3; -0,7) (<0,001)	-1,2 (-2,1; -0,4) (0,004)
Wydajność w domu i codzienne czynności w ciągu poprzedniego miesiąca	n = 136	n = 138	n = 135		
Dni bez prac domowych z	4,7	2,5	2,4	-2,3 (-4,0; -0,7)	-2,2 (-3,9; -0,6)

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

				(0,007)	(0,010)
powodu zapalenia stawów					
Dni z wydajnością pracy w gospodarstwie domowym zmniejszoną o $\geq 50\%$ z powodu zapalenia stawów*	6,8	2,9	3,5	-3,9 (-5,8; -2,2) ($<0,001$)	-3,4 (-5,3; -1,5) ($<0,001$)
Opuszczone dni w zakresie działalności rodzinnej, społecznej lub rekreacyjnej z powodu zapalenia stawów	2,8	1,1	1,0	-1,7 (-3,1; -0,5) (0,005)	-1,8 (-3,2; -0,6) (0,004)
Dni wymagające pomocy z zewnątrz z powodu zapalenia stawów	1,9	0,7	1,5	-1,2 (-2,4; -0,3) (0,008)	-0,4 (-1,7; 1,0) (0,582)
Wskaźnik ingerencji zapalenia stawów na wydajność pracy w gospodarstwie domowym**	4,1	2,2	2,6	-1,8 (-2,5; -1,2) ($<0,001$)	-1,5 (-2,1; -0,8) ($<0,001$)

* nie obejmuje dni liczonych w poprzednim pytaniu, „Dni pracy opuszczone z powodu zapalenia stawów”, ** skala 0-10, gdzie 0 – brak ingerencji, 10 – całkowita ingerencja, *** Q2W co 2 tygodnie, Q4W co 4 tygodnie.

Aneks 15. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol

W niniejszym aneksie przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol, stosowanego w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Niniejsze wyniki opracowano na podstawie publikacji:

Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, Vitek P, Turkiewicz A, Khraishi M, FitzGerald O, Landewé R, de Longueville M, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. *Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure*. RMD Open. 2015 Jun 25;1(1).

Powyższej publikacji nie zidentyfikowano w trakcie ostatniego wyszukiwania (28.09.2016), ponieważ nie była ona wówczas indeksowana w żadnej z przeszukiwanych baz.

Niniejsza publikacja zawiera wyniki uzyskane z przedłużonej fazy badania RAPID-PsA. Do badania RAPID-PsA zakwalifikowano 409 pacjentów, z czego 273 pacjentów otrzymywało certolizumab pegol. Spośród pacjentów przymujących certolizumab pegol 248 (90,8%) ukończyło 24. tydzień, następnie 237 (86,8%) ukończyło 48. tydzień i 218 (79,9%) ukończyło 98. tydzień.* W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie przyczyn nieukończenia badania.

Tabela 173. Przyczyny nieukończenia badania.

Okres czasu	Przyczyna oraz odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania
Okres pomiędzy 24. a 48. tygodniem badania	6 (2,2%) – zdarzenia niepożądane 3 (1,1%) - utrata skuteczności
Okres pomiędzy 48. a 96. tygodniem badania	7 (2,6%) – zdarzenia niepożądane 5 (1,8%) - utrata skuteczności

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności certolizumabu (48. i 96. tydzień). Analizowano jedynie punkty końcowe, które zostały

* spośród 136 pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do placebo, 59 w 16. tygodniu zostało poddanych ponowej randomizacji i przydzielonych do certolizumabu oraz 61 pacjentów z grupy placebo, po zakończonym okresie podwójnego – zaślepienia również zostało poddanych ponowej randomizacji i przydzielonych do certolizumabu. W niniejszym aneksie analizowano jedynie wyniki uzyskane w grupie pacjentów, którzy zostali oryginalnie (na początku badania) przydzieleni do certolizumabu pegol.

omówione przy ocenie skuteczności certolizumabu po 12. i 24. tygodniach (patrz rozdział 5.1) – patrz tabela poniżej.

Tabela 174. Certolizumab pegol – długoterminowa skuteczność.

Oceniany punkt końcowy	CZP 200 mg N=138 n (%)	CZP 400 mg N=135 n (%)	CZP 200 + 400 mg N=273 n (%)
48. tydzień			
ACR20	92 (66,7)	89 (65,9)	181 (66,3)
ACR50	68 (49,3)	62 (45,9)	130 (47,6)
ACR70	48 (34,8)	41 (30,4)	89 (32,6)
PASI75*	60 (66,7)	47 (61,8)	107 (64,5)
PASI90*	44 (48,9)	32 (42,1)	76 (45,8)
PASI100*	36 (40,0)	21 (27,6)	57 (34,3)
Wyniki raportowane przez pacjentów (dane przedstawione dla obu dawek łącznie)			
Δ HAQ-DI w stosunku do wartości wejściowej		-0,5 (0,61)	
Δ ból w stosunku do wartości wejściowej		-30,6 (28,3)	
Δ zmęczenie w stosunku do wartości wejściowej		-2,2 (2,5)	
Δ PsAQoL w stosunku do wartości wejściowej		-4,2 (5,2)	
Δ SF-36 PCS w stosunku do wartości wejściowej		8,5 (9,2)	
Δ SF-36 MCS w stosunku do wartości wejściowej		4,0 (10,1)	
98. tydzień			
ACR20	95 (68,8)	80 (59,3)	175 (64,1)
ACR50	70 (50,7)	66 (48,9)	136 (49,8)
ACR70	47 (34,1)	48 (35,6)	95 (34,8)
PASI75*	53 (58,9)	35 (46,1)	88 (53,0)
PASI90*	44 (48,9)	29 (38,2)	73 (44,0)
PASI100*	33 (36,7)	22 (28,9)	55 (33,1)
Wyniki raportowane przez pacjentów (dane przedstawione dla obu dawek łącznie)			
Δ HAQ-DI w stosunku do wartości wejściowej		-0,5 (0,63)	
Δ ból w stosunku do wartości wejściowej		-31,3 (29,9)	
Δ zmęczenie w stosunku do wartości wejściowej		-2,4 (2,5)	
Δ PsAQoL w stosunku do wartości wejściowej		-4,5 (5,4)	
Δ SF-36 PCS w stosunku do wartości wejściowej		9,0 (10,0)	
Δ SF-36 MCS w stosunku do wartości wejściowej		3,9 (11,3)	

ACR - American College of Rheumatology; PASI - Psoriasis Area and Severity Index; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; PsAQoL - ocena jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. *psoriatic arthritis quality of life*); SF-36 PCS - kwestionariusz SF-36, poziom aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*); SF-36 MCS - kwestionariusz SF-36, poziom aktywności umysłowej (ang. *mental component summary*); * dane prezentowane dla pacjentów z wejściowym BSA

(powierzchnia ciała, ang. *body surface area*) $\geq 3\%$ (CZP 200 mg: N=90, CSP 400 mg: N=76, CZP 200 mg + 400 mg: N=166).

Podsumowując, odpowiedź ACR (60% pacjentów uzyskało odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy) w 24. tygodniu (patrz wyniki przedstawione w rozdziale 5.1), a 65% w 96. tygodniu) została utrzymana do 96 tygodnia. Poprawa została zaobserwowana dla obu schematów dawkowania. Odpowiedź PASI oraz polepszenie w zakresie wyników raportowanych przez pacjentów zostały również utrzymane w całym okresie długoterminowej obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa certolizumabu (96. tydzień) – patrz tabela poniżej.

Tabela 175. Certolizumab pegol – długoterminowe bezpieczeństwo.

Oceniany punkt końcowy	CZP 200 mg N=198 n (%)	CZP 400 mg N=195 n (%)	CZP 200 + 400 mg N=393 n (%)
Zdarzenia niepożądane (TEAE ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)			
ogółem	175 (88,4)	170 (87,2)	345 (87,8)
łagodne	151 (76,3)	148 (75,9)	299 (76,1)
umiarkowane	113 (57,1)	103 (52,8)	216 (55,0)
ciężkie	23 (11,6)	22 (11,3)	45 (11,5)
związane ze stosowanym leczeniem	82 (41,4)	86 (44,1)	168 (42,7)
poważne	31 (15,7)	36 (18,5)	67 (17,0)
Infekcje			
ogółem	125 (63,1)	113 (57,9)	238 (60,6)
infekcje górnych dróg oddechowych	25 (12,6)	31 (15,9)	56 (14,2)
poważne infekcje	7 (3,5)	9 (4,6)	16 (4,1)
Śmierć			
śmierć	3 (1,5)	3 (1,5)	6 (1,5)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE*			
ogółem	22 (11,1)	14 (7,2)	36 (9,2)
zaburzenia kardiologiczne	4 (2,0)	0	4 (1,0)
schorzenia oczu	2 (1,0)	0	0 2 (0,5)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	1 (0,5)	1 (0,3)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 (3,0)	6 (3,1)	12 (3,1)
badania	4 (2,0)	1 (0,5)	5 (1,3)
choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (0,8)
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, w tym torbiele i polipy	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
zaburzenia układu nerwowego	0	1 (0,5)	1 (0,3)
ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	1 (0,5)	1 (0,3)

Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów – analiza efektywności klinicznej

Oceniany punkt końcowy	CZP 200 mg N=198 n (%)	CZP 400 mg N=195 n (%)	CZP 200 + 400 mg N=393 n (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (0,5)	0	1 (0,3)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 (2,5)	0	5 (1,3)

W powyższej tabeli przedstawiono dane dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę certolizumabu pegol w dowolnym etapie 96-tygodniowego okresu próbnego; *pacjent mógł mieć więcej niż jeden powód odnośnie przerwania leczenia.

Podsumowując, długoterminowy profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem obserwowanym w ciągu 24 tygodni (patrz aneks 12).

Aneks 16. 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?	1.1.2 Epidemiologia	1.3.1- program lekowy 1.3.2- uzasadnienie doboru komparatorów
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory	1.3.3-1.3.6- opisy poszczególnych komparatorów Aneks 11- status refundacyjny komparatorów
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.2 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdziale 3.2, strategie 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 3.2.2 Kryteria włączenia do opracowania	
4	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2 Cel pracy 3.2.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	2 Cel pracy 3.2.2 Kryteria włączenia do opracowania	
	metodyki badań?	2 Cel pracy 3.2.2 Kryteria włączenia do opracowania	

5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1 Opracowania wtórne	W rozdziale 4.1 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
6	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	2 Cel pracy 5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory (w tym skojarzenia leków) i placebo
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1	Strategia przeszukiwania baz danych
7	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4 Wyniki 4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych Aneks 3	W rozdziale 4 przedstawiono diagram QUORUM przedstawiający liczbę i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w Aneksie 3
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:		
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,	Aneks 8	Podsumowanie metodyki. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Aneks 4	W tabelach zawarto kryteria włączenia

			i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	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 10	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
Ogólne adnotacje			
	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

Spis tabel

Tabela 1. Wytyczne kliniczne leczenia łuszczycowego zapalenia stawów.....	23
Tabela 2. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	27
Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	28
Tabela 4. Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	32
Tabela 5. Opracowania wtórne.....	60
Tabela 6 Ocena ryzyka błędu systematycznego w skali JADAD.....	66
Tabela 7. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	69
Tabela 8. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – analiza w subgroupach ze względu na liczbę stosowanych wcześniej LMPCh – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	69
Tabela 9. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	70
Tabela 10. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	70
Tabela 11. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	71
Tabela 12. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	71
Tabela 13. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	71
Tabela 14. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	72
Tabela 15. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	72
Tabela 16. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	73
Tabela 17. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	73
Tabela 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab pegol vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	74
Tabela 19. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	74
Tabela 20. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 12. tydzień obserwacji.....	75
Tabela 21. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – certolizumab vs placebo – 24. tydzień obserwacji.....	75
Tabela 22. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	75
Tabela 23. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	76
Tabela 24. Ocena jakości życia w 12. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	78
Tabela 25. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – certolizumab pegol vs placebo.....	79

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	82
Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	82
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	83
Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	83
Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	84
Tabela 31. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	84
Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	85
Tabela 33. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	85
Tabela 34. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	86
Tabela 35. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	86
Tabela 36. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	86
Tabela 37. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	87
Tabela 38. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	87
Tabela 39. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	87
Tabela 40. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.	88
Tabela 41. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.	89
Tabela 42. Ocena jakości życia w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.	90
Tabela 43. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.	91
Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.	93
Tabela 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	94
Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	94
Tabela 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).	95
Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	95
Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo (dane odczytano z wykresu).	96

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	96
Tabela 51. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	97
Tabela 52. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	97
Tabela 53. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	98
Tabela 54. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.	98
Tabela 55. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	98
Tabela 56. Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.	99
Tabela 57. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – etanercept 50 mg vs placebo.	99
Tabela 58. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	101
Tabela 59. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	101
Tabela 60. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	102
Tabela 61. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	102
Tabela 62. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	103
Tabela 63. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	103
Tabela 64. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	104
Tabela 65. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	104
Tabela 66. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	105
Tabela 67. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	105
Tabela 68. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	106
Tabela 69. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	106
Tabela 70. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo.	107
Tabela 71. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 24. tydzień – infliksymab vs placebo.	107
Tabela 72. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 14. i 16. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.	108
Tabela 73. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.	110

Tabela 74. Ocena jakości życia w 14. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	111
Tabela 75. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	112
Tabela 76. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	113
Tabela 77. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	114
Tabela 78. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	114
Tabela 79. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	114
Tabela 80. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	115
Tabela 81. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	115
Tabela 82. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	115
Tabela 83. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.	116
Tabela 84. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	116
Tabela 85. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	116
Tabela 86. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	117
Tabela 87. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	117
Tabela 88. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 14. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	118
Tabela 89. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% w 24. tygodniu – golimumab 50 mg vs placebo.....	118
Tabela 90. Zmiana wyniku HAQ-DI w 14. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	118
Tabela 91. Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tygodniu leczenia – golimumab 50 mg vs placebo.....	119
Tabela 92. Ocena jakości życia w 14. tygodniu leczenia – golimumab vs placebo.....	119
Tabela 93. Ocena jakości życia w 24. tygodniu leczenia – golimumab vs placebo.....	119
Tabela 94. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	123
Tabela 95. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	124
Tabela 96. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	125
Tabela 97. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	126
Tabela 98. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	126
Tabela 99. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	127

Tabela 100. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	128
Tabela 101. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	129
Tabela 102. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs adalimumab – porównanie pośrednie.....	131
Tabela 103. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	134
Tabela 104. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	134
Tabela 105. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	135
Tabela 106. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	136
Tabela 107. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	137
Tabela 108. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	138
Tabela 109. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs etanercept – porównanie pośrednie.....	139
Tabela 110. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	142
Tabela 111. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	143
Tabela 112. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	144
Tabela 113. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	145
Tabela 114. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	146
Tabela 115. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	147
Tabela 116. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	148
Tabela 117. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	149
Tabela 118. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs infliksymab – porównanie pośrednie.....	150
Tabela 119. Odpowiedź ACR20 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	153
Tabela 120. Odpowiedź ACR50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	154
Tabela 121. Odpowiedź ACR70 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	155
Tabela 122. Odpowiedź PsARC – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	156

Tabela 123. Odpowiedź PASI50 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	157
Tabela 124. Odpowiedź PASI75 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	158
Tabela 125. Odpowiedź PASI90 – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	158
Tabela 126. Zmiana wartości HAQ-DI – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	159
Tabela 127. Ocena jakości życia – certolizumab pegol vs golimumab – porównanie pośrednie.....	160
Tabela 128. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leków na rynek.....	163
Tabela 129. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 130. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 131. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 132. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
Tabela 133. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 134. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 135. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	185
Tabela 136. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	185
Tabela 137. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.....	185
Tabela 138. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	186
Tabela 139. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – data przeszukiwania: 28.09.2015.....	187
Tabela 140. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 28.09.2015.....	187
Tabela 141. Randomizowane badania kliniczne dotyczące certolizumabu pegol, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.....	207
Tabela 142. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.....	215
Tabela 143. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo.....	217
Tabela 144. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo.....	217
Tabela 145. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – certolizumab vs placebo.....	217
Tabela 146. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – certolizumab vs placebo.....	217
Tabela 147. Infekcje – certolizumab vs placebo.....	218
Tabela 148. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo.....	218
Tabela 149. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo.....	218
Tabela 150. Reakcje w miejscu podania – certolizumab vs placebo.....	218

Tabela 151. Zdarzenia niepożądane ogółem – adalimumab vs placebo.	219
Tabela 152. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo.	219
Tabela 153. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo.	219
Tabela 154. Reakcje w miejscu podania – adalimumab vs placebo.	220
Tabela 155. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – adalimumab vs placebo.	220
Tabela 156. Infekcje – adalimumab vs placebo.	220
Tabela 157. Poważne infekcje – adalimumab vs placebo.	220
Tabela 158. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo.	221
Tabela 159. Poważne zdarzenia niepożądane – etanercept vs placebo.	221
Tabela 160. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – etanercept vs placebo.	222
Tabela 161. Infekcje górnych dróg oddechowych – etanercept vs placebo.	222
Tabela 162. Reakcje w miejscu podania – etanercept vs placebo.	222
Tabela 163. Zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.	223
Tabela 164. Poważne zdarzenia niepożądane – infliksymab vs placebo.	223
Tabela 165. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo.	223
Tabela 166. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – infliksymab vs placebo.	223
Tabela 167. Infekcje górnych dróg oddechowych – infliksymab vs placebo.	224
Tabela 168. Zdarzenia niepożądane ogółem – golimumab 50 mg vs placebo.	224
Tabela 169. Poważne zdarzenia niepożądane – golimumab 50 mg vs placebo.	224
Tabela 170. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – golimumab 50 mg vs placebo.	224
Tabela 171. Infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.	224
Tabela 172. Poważne infekcje – golimumab 50 mg vs placebo.	225
Tabela 173. Infekcje górnych dróg oddechowych – golimumab 50 mg vs placebo.	225
Tabela 174. Reakcje w miejscu iniekcji – golimumab 50 mg vs placebo.	225
Tabela 175. Poważne, zidentyfikowane rodzaje ryzyka.	226
Tabela 176. Poważne, potencjalne rodzaje ryzyka.	227
Tabela 177. RAPID-PsA: wpływ łZS na wydajność w miejscu pracy oraz w domu – dane zebrane na początku badania (populacja randomizowana)	229
Tabela 178. RAPID-PsA: wpływ łZS na wydajność w miejscu pracy oraz w domu – dane zebrane w 24. tygodniu badania (populacja randomizowana)	230
Tabela 179. Przyczyny nieukończenia badania.	232
Tabela 180. Certolizumab pegol – długoterminowa skuteczność.	233
Tabela 181. Certolizumab pegol – długoterminowe bezpieczeństwo.	234

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac pierwotnych włączonych do opracowania.....	57
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania.....	58
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	82
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	83
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	84
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	85
Rysunek 7. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – adalimumab vs placebo.....	89
Rysunek 8. Wyniki kwestionariusza SF-36 PSC i SF-36 MCS w 12. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.....	91
Rysunek 9. Wyniki kwestionariusza DLQI w 12. tygodniu leczenia - adalimumab vs placebo.....	91
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	94
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	95
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	96
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	97
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	101
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	102
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR70 – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	103
Rysunek 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	104
Rysunek 18. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 50% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	105
Rysunek 19. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 75% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	106
Rysunek 20. Odsetek pacjentów z poprawą indeksu PASI o co najmniej 90% – 14. – 16. tydzień – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	107
Rysunek 21. Zmiana wyniku poszczególnych komponentów odpowiedzi ACR w 12. tygodniu leczenia – infliksymab vs placebo.....	110
Rysunek 22. Poważne zdarzenia niepożądane – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	219
Rysunek 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	220

Rysunek 24. Infekcje górnych dróg oddechowych – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	221
Rysunek 25. Poważne działania niepożądane – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	221
Rysunek 26. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	223

Piśmiennictwo

- ¹ Gajewski P (red.). Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.
- ² Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30(11):2460–8.
- ³ Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD, Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 38 (2012) 441–476.
- ⁴ Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36(2):361–7.
- ⁵ Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):310–7.
- ⁶ Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996;35(12):1289–91.
- ⁷ Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):1247–50.
- ⁸ Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):911–5.
- ⁹ Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;30(12):2641–4.
- ¹⁰ Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organizationbased study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(4):729–34.
- ¹¹ Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009;36(2):361–7.
- ¹² Protokół Nr 75 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 22 kwietnia 2015 roku.
http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_74.pdf.
- ¹³ Puszczewicz M (red), Wielka interna. Reumatologia. Wyd I, 2010.
- ¹⁴ Bruhl W.: Zarys reumatologii PZWL Warszawa 1987, 90.
- ¹⁵ McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* 1999 Jun;42(6):1080-6.

- ¹⁶ Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies In psoriatic arth-ritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1868-72.
- ¹⁷ Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W.: Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia*, 2012; 2: 93-102.
- ¹⁸ L. Gossec, J.S. Smolen, C. Gaujoux-Viala i wsp. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Annals of Rheumatic Diseases*, 2012; 71: 4-12.
- ¹⁹ Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczykowym zapaleniu stawów). *Przeegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
- ²⁰ Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387-94.
- ²¹ ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis.
<http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf>.
- ²² Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh NJ. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics.
- ²³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guidance. October 2010.
- ²⁴ Gottlieb A I wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. <http://www.aad.org/education/clinical-guidelines>.
- ²⁵ <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/basics/treatment/con-20015006> [21.05.2015].
- ²⁶ Mease PJ. Current treatment of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Aug;29(3):495-511.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.23).

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf.

²⁹ AOTM Wytyczne oceny technologii medycznych, Wersja 2.1. Dostęp on-line: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765>.

³⁰ Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Krueger GG, Nash P, Ritchlin CT, Taylor W, Adebajo A, Braun J, Cauli A, Carneiro S, Choy E, Dijkmans B, Espinoza L, van der Heijde D, Husni E, Lubrano E, McGonagle D, Qureshi A, Soriano ER, Zochling J. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1167-70.

³¹ Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, Budiman-Mak E, Blackburn WD, Vasey FB, Mahowald ML, Cush JJ, Schumacher HR Jr, Silverman SL, Alepa FP, Luggen ME, Cohen MR, Makkena R, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2013-20.

³² Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729-40.

³³ Pincus T, The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S109-S113.

³⁴ Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.

³⁵ van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.

³⁶ Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.

³⁷ Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie* 2006; 45, 2: 52-56.

³⁸ Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9: 789-93.

³⁹ Husted JA, Gladman DD, Long JA, Farewell VT. A modified version of the health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:439-43.

⁴⁰ Ware JE, Sherbourne CD “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection”. *Med Care* 1992;30:473-83.

⁴¹ Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS2; GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2295-300.

⁴² Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2015 Mar;82(2):80-5.

⁴³ Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, FitzGerald O, McHugh N, Roussou E, Mease PJ. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2277-85.

⁴⁴ Boehncke WH, Alvarez Martinez D, Solomon JA, Gottlieb AB. Safety and efficacy of therapies for skin symptoms of psoriasis in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2301-5.

⁴⁵ Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 May;63(5):711-20.

⁴⁶ Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 2009 Jul;36(7):1421-8. Epub 2009 Jun 1.

⁴⁷ Dackhammar C., Forsblad-d'Elia H., Kristensen L.-E., Lindström U., Ernestam S., Jacobsson L. on behalf of The ARTIS group. Survival on drug in patients with spondyloarthritis receiving certolizumab pegol. Results from the nationwide swedish rheumatology quality register. EULAR15-3787.

⁴⁸http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

⁴⁹ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>.

⁵⁰ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>.

⁵¹ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>.

⁵² <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194120.htm>.

⁵³ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁴ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁵ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁶ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁷ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁸ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁹ http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_1_adalim.

⁶⁰ <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors> [29.05.2015].