

Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
Październik 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[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 / Vedim Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Poland
Tel.: +48 22 596 97 67

Spis treści

Spis treści	3
Streszczenie	9
Skróty i akronimy	13
1 Analiza problemu decyzyjnego	15
1.1 Populacja.....	15
1.1.1 Definicja.....	15
1.1.2 Etiologia i patogenezą	16
1.1.3 Epidemiologia.....	17
1.1.4 Obraz kliniczny	18
1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka.....	18
1.1.5.1 Zeszywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	18
1.1.5.2 Spondyloartropatia osiowa (axSpA)	19
1.1.5.3 Ocena stopnia ciężkości choroby	20
1.1.6 Leczenie	20
1.1.6.1 Postępowanie w ZZSK – wytyczne kliniczne	21
1.1.6.1.1 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii	22
1.1.6.1.2 Wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism	23
1.1.6.1.3 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology	24
1.1.6.1.4 Wytyczne British Society for Rheumatology	25
1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych	25
1.1.6.3 Inhibitory TNF- α	28
1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	29
1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF α chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK	33
1.2 Interwencja	33
1.2.1 Certolizumab pegol (Cimzia®).....	33
1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych	35
1.2.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	36
1.2.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych.....	38

1.3	Komparatory.....	42
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	42
1.3.2	Charakterystyka poszczególnych komparatorów	43
1.3.2.1	Adalimumab	43
1.3.2.2	Etanercept	45
1.3.2.3	Infliksymab	46
1.3.2.4	Golimumab.....	49
1.4	Oceniane punkty końcowe	50
2	Cel pracy	54
3	Metodyka.....	55
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych.....	55
3.1.1	Strategia.....	55
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	56
3.1.3	Kryteria wyłączenia z opracowania.....	57
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	57
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych	58
3.2	Strategia analizy badań.....	58
3.2.1	Skuteczność leczenia	58
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	59
4	Wyniki przeglądu systematycznego	60
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych.....	60
4.2	Badania wtórne.....	62
4.2.1	Callhoff 2015.....	63
4.2.2	Wu 2015	63
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	Skuteczność leczenia	68
5.1.1	Ocena heterogeniczności populacji.....	68
5.1.1.1	Certolizumab vs golimumab	68

5.1.1.2	Certolizumab vs adalimumab	69
5.1.1.3	Certolizumab vs etanercept	70
5.1.1.4	Certolizumab vs infliksymab	71
5.1.2	ASAS20	71
5.1.2.1	Certolizumab pegol	71
5.1.2.2	Golimumab	72
5.1.2.3	Adalimumab	74
5.1.2.4	Etanercept	76
5.1.2.5	Infliksymab	77
5.1.2.6	Porównanie pośrednie	78
5.1.3	ASAS40	81
5.1.3.1	Certolizumab pegol	81
5.1.3.2	Golimumab	82
5.1.3.3	Adalimumab	83
5.1.3.4	Etanercept	85
5.1.3.5	Infliksymab	86
5.1.3.6	Porównanie pośrednie	86
5.1.4	Ocena aktywności choroby – ASDAS	89
5.1.4.1	Certolizumab pegol	89
5.1.4.2	Golimumab	90
5.1.4.3	Adalimumab	90
5.1.4.4	Etanercept	91
5.1.4.5	Porównanie pośrednie	91
5.1.5	BASDAI 50	93
5.1.5.1	Certolizumab pegol	93
5.1.5.2	Golimumab	94
5.1.5.3	Adalimumab	95
5.1.5.4	Etanercept	97
5.1.5.5	Infliksymab	97
5.1.5.6	Porównanie pośrednie	98
5.1.6	Ocena aktywności choroby – BASDAI	101

5.1.6.1	Certolizumab pegol	101
5.1.6.2	Golimumab	102
5.1.6.3	Adalimumab	102
5.1.6.4	Etanercept	104
5.1.6.5	Infliksymab	104
5.1.6.6	Porównanie pośrednie	105
5.1.7	Ocena ruchomości – BASMI	107
5.1.7.1	Certolizumab pegol	107
5.1.7.2	Golimumab	108
5.1.7.3	Adalimumab	108
5.1.7.4	Etanercept	110
5.1.7.5	Infliksymab	110
5.1.7.6	Porównanie pośrednie	111
5.1.8	Ocena sprawności fizycznej – BASFI	113
5.1.8.1	Certolizumab pegol	113
5.1.8.2	Golimumab	114
5.1.8.3	Adalimumab	114
5.1.8.4	Etanercept	116
5.1.8.5	Infliksymab	117
5.1.8.6	Porównanie pośrednie	117
5.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	120
5.2.1	Faza badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej.....	121
5.2.2	Długoterminowe bezpieczeństwo - badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz badanie otwarte z zaślepieniem dawki leku od początku do 96. tygodnia	130
5.2.3	Zdarzenia niepożądane do 96. tygodnia	133
5.2.3.1	Infekcje	133
5.2.3.2	Nowotwory złośliwe	134
5.2.3.3	Zgony	134
5.2.3.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leku	134
5.2.4	Podsumowanie.....	135

6	Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa	138
6.1	Metody.....	138
6.2	Wyniki	138
6.2.1	Szerszy program badań klinicznych dla CZP.....	138
6.2.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	140
6.2.3	Profil bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α w oparciu o działania niepożądane raportowane w Charakterystykach Produktów Leczniczych.....	140
6.2.4	Trudności związane ze wskazaniami.....	158
6.2.5	Uwagi metodologiczne.....	158
6.2.6	Przegląd literatury.....	160
6.2.6.1	Singh 2011	161
6.2.6.2	Kristensen 2011.....	163
6.2.6.3	Tran 2013.....	163
6.2.6.4	Desai 2012	164
6.2.6.5	Aaltonen 2012	164
6.2.6.6	Hadjinicolaou 2011.....	165
6.2.7	Alerty prawne.....	165
6.2.7.1	Odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	165
6.2.7.2	PSUR	166
6.2.8	Wnioski.....	166
7	Analiza efektywności praktycznej	167
8	Dyskusja i ograniczenia	168
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	168
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	171
8.3	Siła dowodów	173
9	Podsumowanie i wnioski	174
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		176
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		181
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		189
Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach		
	192	

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne – zestawienie.....	196
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	200
Aneks 7. Punkty końcowe oceny skuteczności uwzględnione w badaniach	203
Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań.....	205
Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health.....	209
Aneks 10. Kryteria rozpoznania ASAS.....	210
Aneks 11. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....	211
EMA.....	211
URPL	224
FDA224	
Inne.....	227
Aneks 12. Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania.....	229
Aneks 13. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo.....	231
Aneks 14. Ryzyko związane ze stosowaniem certolizumabu w oparciu o Development Safety Update Report Number 5 (PSUR).....	234
Aneks 15. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	236
Spis tabel.....	239
Spis rycin	244
Piśmiennictwo	245

Streszczenie

Analiza problemu

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból, stopniowe usztywnianie kręgosłupa, co prowadzi do zaburzeń funkcjonowania. Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię osiową bez zmian na RTG. Przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób. Według danych MZ i NFZ, częstość występowania ZZSK w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na 0,05-0,23% u dorosłych. Liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TNF- α ocenia się na około 1 500 osób w Polsce. Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 22.04.2015 w programie leczenia biologicznego ZZSK znajduje się 2 351 pacjentów. Konwencjonalne leczenie obejmuje regularną fizykoterapię, gimnastykę kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W celu optymalizacji leczenia stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak sulfasalazyna oraz miejscowo glikokortykosteroidy. Lekami kolejnego rzutu są inhibitory TNF-alfa. W Polsce leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF α realizowane jest w ramach Programu Lekowego, w ramach którego finansowane jest leczenie adalimumabem, golimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem. Wnioskowane jest finansowanie certolizumabu pegol w ramach Programu Lekowego, obejmującego pacjentów z ZZSK. 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).

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii ZZSK.

Metody

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

Wyniki

Do dnia 24.09.2015 zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane placebo badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol – badanie RAPID-axSpA. Zidentyfikowano również 16 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (3 badania), adalimumabu (4 badania), etanerceptu (6 badań) lub infliksymabu (3 badania), których metodyka pozwalała na przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumabu pegol vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab w populacji pacjentów z ZZSK. W toku

przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 prace mające charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, spełniających kryteria włączenia.

Analiza danych, dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w tyg. 12.);
- odpowiedź ASAS40;
- aktywność choroby w skali ASDAS;
- odpowiedź BASDAI50;
- aktywność choroby w skali BASDAI;
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI;
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Analiza bezpieczeństwa (drugorzędowe punkty końcowe) wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa nieistotnie statystycznie różnym od placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne infekcje, infekcje górnych dróg oddechowych,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Certolizumab w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (certolizumab 200 mg oraz 200 + 400 mg);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (wszystkie dawki certolizumabu);
- infekcji (wszystkie dawki certolizumabu).

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z ZZSK wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności certolizumabu w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF α w odniesieniu do wyników z 12. i 24. tygodnia z wyjątkiem oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku dawki 400 mg) oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (dawki certolizumabu 200 mg i 400 mg) w 24. tygodniu, dla których certolizumab osiągnął statystycznie niższą punktację niż adalimumab.

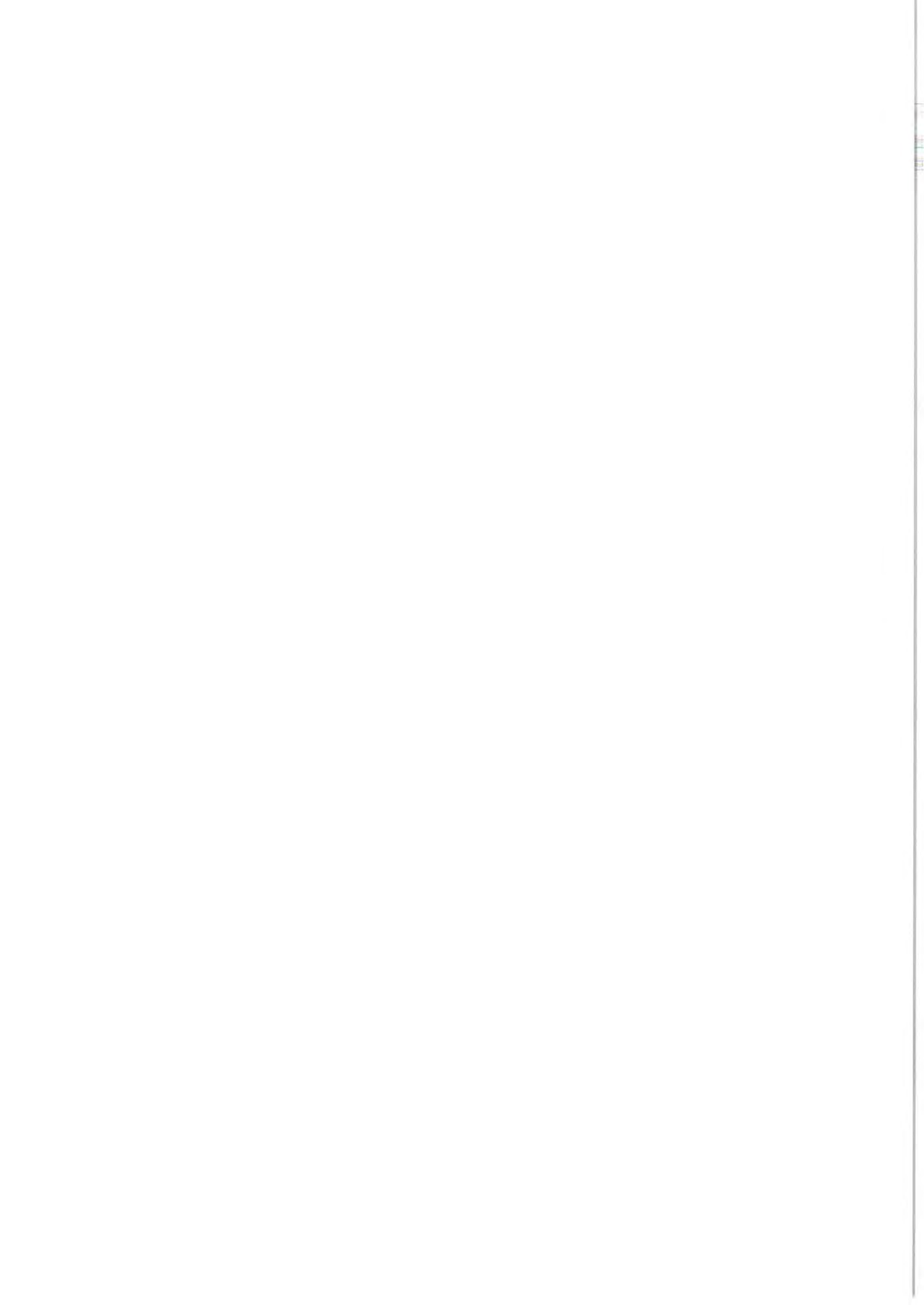
Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-axSpA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia za pomocą ASAS20 w 12. tyg., a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa powinna 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.

W zakresie wyników porównania pośredniego certolizumabu i analizowanych komparatorów, 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.

Wnioski

Certolizumab pegol jest istotnie skuteczniejszy i ma nieco gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo oraz nie różni się statystycznie w porównaniu z innymi inhibitorami TNF α w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z ZZSK.



Skróty i akronimy

axSpA	spondyloartropatia osiowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BASRI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index</i>
bd	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GKS	glikokortykosteroidy
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	przedział międzykwartyłowy
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mSASSS	<i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i>
MTX	metotreksat
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	Odczyn Biernackiego
p	poziom istotności statystycznej
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>)
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 Populacja

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

1.1.1 Definicja

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

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

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

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię

osiową bez zmian na RTG. ZZSK to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.⁴

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

1.1.2 Etiologia i patogenezą

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

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

Patogeneza spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK nie jest wyjaśniona. Większość teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby wiąże ją z obecnością antygeny HLA-B27. Jednym z możliwych wyjaśnień początku procesu zapalnego jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych, w tym TNF-alfa. Mimo że obecność genu dla HLA-B27 wcale nie determinuje wystąpienia ZZSK, to z drugiej strony 90-95% pacjentów z ZZSK posiada ten gen.^{8,9} W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- α , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- β . Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej oka.⁴

1.1.3 Epidemiologia

W chwili obecnej brak jest dokładnych polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia ZZSK. Z danych zebranych od wszystkich konsultantów wojewódzkich i opartych na sprawozdaniach 95% oddziałów reumatologicznych w Polsce na rok 2002 wynika, iż na oddziałach reumatologicznych hospitalizowano 2 594 chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.¹⁰ Wielkość populacji pacjentów z ZZSK w Polsce można jednak szacunkowo określić na podstawie danych pochodzących z innych krajów.

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji; w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 000 osób.⁴ Zapadalność jest związana z rozpowszechnieniem HLA-B27 – w zależności od regionu zapadalność na ZZSK wynosi od 0,5/100 tys. w Japonii, przez 1,5/100 tys. w Grecji, 6,9/100 tys. w Finlandii, 7,3/100 tys. w USA, do 10,6/100 tys. w Norwegii.¹¹ Brakuje opublikowanych danych o zapadalności na ZZSK w Polsce.

Choroba występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40. r.ż. U ~80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30., a u <5% po 45. roku życia.⁴

W Stanach Zjednoczonych rozpowszechnienie ZZSK wynosi 129 przypadków na 100 000 mieszkańców, a roczna zachorowalność kształtuje się na poziomie 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców.¹² Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne szacuje rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.³ Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach ościennych Polski wynosi od 0,015-0,085% w Rosji, 0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.^{13,14,15} Rozpowszechnienie ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%.¹⁶ Oszacowana na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych pochodzących z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.¹⁷ Biorąc pod uwagę te dane, można przyjąć, że rozpowszechnienie ZZSK w populacji ogólnej wynosi około 0,1-0,2%.

Zgodnie z danymi z publikacji Pentek 2014¹⁸ estymowana liczba pacjentów z ZZSK w Polsce w 2013 roku wynosiła 30 500. Liczbę biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1 261 (4,1%), w tym 452 chorych leczonych adalimumabem, 729 chorych leczonych etanerceptem i 80 chorych leczonych infliksymabem.

W oparciu o powyższe dane przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób. Według danych MZ i NFZ (dane historyczne z zapisów Programu Terapeutycznego), częstość występowania ZZSK w populacji rasy kaukaskiej ocenia się na 0,05-0,23% u dorosłych. Liczbę chorych na ZZSK kwalifikujących się do leczenia inhibitorami TNF- α ocenia się na około 1 500 osób w Polsce.¹⁹ Według danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds.

Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 22.04.2015 w programie leczenia biologicznego ZZSK znajduje się 2 351 pacjentów.²⁰

1.1.4 Obraz kliniczny

Przebieg choroby ma charakter niejednorodny, w związku z czym obraz kliniczny choroby nie jest ściśle zdefiniowany. Choroba często przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą się pojawić na każdym etapie choroby. Zastosowane leczenie prowadzi zwykle do złagodzenia objawów choroby u większości chorych do tego stopnia, że pacjenci mogą prowadzić normalny tryb życia. U części pacjentów utrzymanie właściwej postawy ciała oraz zachowanie mobilności może być problemem nawet mimo stosowanego leczenia. Spondyloartropatia osiowa dotyczy głównie stawów kręgosłupa, ale u części pacjentów dochodzi również do manifestacji choroby poza kręgosłupem – w stawach obwodowych, szczególnie biodrach i kolanach. Poza zmianami kostnymi i stawowymi, u części chorych występują dolegliwości ze strony innych układów i organów, takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, czy zmiany zapalne jelit. Objawy pozastawowe dotyczą aż 60% pacjentów. Inne objawy kliniczne współistniejące ze spondyloartropatią z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK to: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zapalenie osierdzia, zapalenie aorty prowadzące do niedomykalności zastawki aortalnej, zapalenie korzeni nerwowych, włóknienie szczytów płuc.²¹

Mimo że ZZSK jest chorobą prowadzącą potencjalnie do ciężkiej niepełnosprawności, około 90% pacjentów zachowuje całkowitą sprawność lub jest niepełnosprawnych jedynie w niewielkim stopniu przez większość ich życia.²² Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo co najmniej 1,5 razy wyższy niż w przypadku populacji ogólnej.²³

1.1.5 Rozpoznanie i diagnostyka

1.1.5.1 Zesztywniające zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)

Wczesne rozpoznanie ZZSK pozwala uniknąć wystąpienia nieodwracalnych zmian prowadzących do kalectwa lub je opóźnić. Postawienie diagnozy jest utrudnione ze względu na fakt, że kliniczne objawy ZZSK, takie jak ból i sztywność kręgosłupa, są częstymi dolegliwościami również w innych jednostkach chorobowych. Diagnoza ZZSK opiera się na zmodyfikowanych kryteriach New York, obowiązujących od 1984 r., które składają się z części klinicznej i radiologicznej.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból w okolicy krzyżowo-lędźwiowej, który utrzymuje się przez ≥ 3 miesiące i zmniejsza się po ćwiczeniach, natomiast nie ustępuje w spoczynku,

- ograniczenie ruchomości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej.

Do kryteriów radiologicznych należą obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronne zmiany 3-4 stopnia.

Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione są kryteria radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych. O prawdopodobnym rozpoznaniu mówimy, gdy spełnione są 3 kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne.²⁴

1.1.5.2 Spondyloartropatia osiowa (axSpA)

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

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

- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MRI lub RTG) oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii, lub
- występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA.^{2,4}

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

Do cech spondyloartropatii wg ASAS 2010 należą:

- zapalny ból krzyża – występują co najmniej 4 z następujących cech: ból wystąpił przed 40. r.ż., podstępny początek, zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych, nie ustępuje podczas odpoczynku, występuje w nocy (zmniejsza się po wstaniu z łóżka);
- zapalenie stawów obwodowych – aktywne zapalenie błony maziowej (obecnie lub w wywiadzie);

- zapalenie przyczepów ścięgniastych w obrębie pięty – ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągnięta podszwawego od kości piętowej (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie błony naczyniowej oka – zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie palców – obecnie lub w wywiadzie;
- łuszczyca – obecnie lub w wywiadzie;
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- dobra odpowiedź na NLPZ – ustąpienie lub znaczne zmniejszenie natężenia bólu pleców 24-48 h po przyjęciu pełnej dawki NLPZ;
- spondyloartropatia w wywiadzie rodzinnym – występowanie u krewnych 1. lub 2. stopnia którejkolwiek z chorób: ZZSK, łuszczyca, zapalenie błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit;
- HLA-B27 – wynik dodatni wg standardowych technik laboratoryjnych;
- zwiększone stężenie CRP w surowicy – stężenie powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn u pacjenta z bólem krzyża.^{2,4}

1.1.5.3 Ocena stopnia ciężkości choroby

Na ocenę stopnia ciężkości choroby składa się wiele elementów: aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne pacjentów oraz zaawansowanie zmian w strukturze układu kostnego.²⁵ Skala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) jest najczęściej używanym instrumentem pomiaru aktywności choroby. Jest ona złożonym indeksem 5 podstawowych objawów ZZSK: osiowego oraz obwodowego bólu, sztywności, zmęczenia i entezopatii (zapalenia przyczepów ścięgniastych).²⁶ Do oceny fizycznego funkcjonowania najczęściej stosuje się skalę BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*).²⁷ Odpowiedź na leczenie ocenia się zazwyczaj w skali BASDAI oraz według kryteriów odpowiedzi ASAS (*Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*).²⁸

Szczegółowy opis najczęściej stosowanych skal oceny klinicznej nasilenia objawów choroby oraz skal oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS przedstawiono w rozdziale 1.4.

1.1.6 Leczenie

W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych i postać choroby z obecnymi zmianami radiologicznymi, odpowiadającą ZZSK, według kryteriów nowojorskich. Poniżej opisano zidentyfikowane standardy

leczenia oraz wytyczne postępowania w ZZSK definiowanego zgodnie z kryteriami nowojorskimi.

1.1.6.1 Postępowanie w ZZSK – wytyczne kliniczne

Na typowe leczenie ZZSK składają się głównie regularna fizykoterapia, gimnastyka kręgosłupa oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Główną funkcją NLPZ jest łagodzenie bólu oraz działanie przeciwzapalne, dzięki czemu zwiększa się możliwości wykonywania ćwiczeń gimnastycznych. W celu optymalizacji leczenia oraz kiedy istnieją przeciwwskazania do NLPZ stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh, ang. *disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs*), takie jak sulfasalazyna i rzadziej metotreksat. LMPCh podaje się często razem z systemowymi kortykosteroidami (zwykle na krótki okres) lub kortykosteroidami podawanymi dostawowo. Wnioski wynikające z systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego w ramach Cochrane Collaboration wskazują jednak, że skuteczność LMPCh w leczeniu ZZSK jest ograniczona. Mimo iż sulfasalazyna zmniejsza wynik OB oraz zwalcza sztywność poranną, to jej stosowanie nie powoduje istotnej poprawy funkcjonowania fizycznego, zmniejszenia bólu czy poprawy ruchliwości kręgosłupa.²⁹ Przegląd wykonany przez Cochrane Collaboration nie wykazał również istotnych korzyści płynących z zastosowania metotreksatu w ZZSK.³⁰ Testowane były również inne eksperymentalne terapie, takie jak leczenie pamidronianem, amitryptyliną, penicylamina, tetracykliną czy cyprofloksacyną, jednak nie wiązały się one z istotną redukcją odczynu bólowego, a ich wpływ na BASDAI był niewielki lub żaden.^{31,32}

Zidentyfikowano i opisano w poniższych podrozdziałach następujące wytyczne:

- wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii;
- wytyczne Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism;
- wytyczne Spanish Society of Rheumatology;
- wytyczne British Society for Rheumatology.

Dodatkowo na stronie NICE opublikowano dnia 11.09.2015 r. końcowy projekt wytycznych leczenia chorób zapalnych kręgosłupa. NICE w projekcie wytycznych utrzymuje dotychczasowe wytyczne zalecające stosowanie adalimumabu, etanerceptu i golimumabu jako opcji leczenia dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, a dodatkowo zaleca również infliksymab i certolizumab pegol jako dodatkowe opcje leczenia osób dorosłych z ZZSK. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab i golimumabu są zalecane, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jako opcje w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub którzy nie tolerują leczenia NLPZ.

Leczenie infliksymabem jest zalecane tylko wtedy, gdy stosowany jest produkt z najniższą ceną nabycia. Planowany termin publikacji wytycznych to październik 2015 roku.

1.1.6.1.1 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii

Zgodnie z rekomendacjami Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii z 2008 r. dotyczącymi postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne.³³ Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki, dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w przypadku bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie.

Do leczenia inhibitorami TNF- α kwalifikują się chorzy:

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

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

Leczenie inhibitorami TNF- α zaleca się szczególnie, gdy choroba rozpoczęła się przed 16. rokiem życia, gdy występują powikłania narządowe, takie jak wtórna amyloidoza, występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, w przypadku zapalenia stawu biodrowego. Przegląd danych klinicznych z badań z randomizacją, wskazuje, że stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, jest skuteczne klinicznie w ocenie

takich parametrów, jak ASAS, BASDAI i BASFI w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. Ponadto, porównanie pośrednie tych trzech leków nie wykazało istotnych różnic w skuteczności ww. preparatów. Natomiast biorąc pod uwagę wskaźnik koszt-skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych z ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tygodni.

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

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

W 2005 roku ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society) i EULAR (European League Against Rheumatism) wspólnie opracowały pierwsze wytyczne dotyczące postępowania w ZZSK. W 2010 opublikowano uaktualnienie tych wytycznych – patrz tabela 1.³⁴

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

Ogólne zasady postępowania	<p>Leczenie ZZSK powinno być dostosowane do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktualnych objawów choroby (dotyczących kręgosłupa, stawów obwodowych, przyczepów ścięgien i objawów pozastawowych), • nasilenia dolegliwości, badania klinicznego i wskaźników prognostycznych, • ogólnego stanu klinicznego (wiek, płeć, współistniejące choroby, przyjmowane leki, uwarunkowania psychosocjalne).
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie pacjenta powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wywiad lekarski (np. kwestionariusz), • parametry kliniczne, • badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, wskaźnik ASAS.
Leczenie niefarmakologiczne	<p>Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edukacja pacjenta i regularnych ćwiczeniach. • Indywidualna i grupowa kinezyterapia. • Wsparciem mogą służyć stowarzyszenia pacjentów i grupy samopomocy.
NLPZ	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność. • Zalecane pacjentom z trwałą, aktywną i objawową chorobą. • Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i żołądkowo-jelitowego. • U osób ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego stosuje się niselektywne NLPZ z lekiem gastroprotecyjnym lub selektywny COX-2 inhibitor z lekiem gastroprotecyjnym lub bez.

Leki przeciwbólowe**Kortykosteroidy****LMPCh****Inhibitory TNF- α
(adalimumab,
golimumab,
infliksymab,
etanercept)**

- Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane do kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.
- Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym.
- Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK.
- Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, włączając w to sulfasalazynę i metotreksat w postaci osiowej ZZSK.
- Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych.
- Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS.
- Nie ma dowodów wskazujących na różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF- α u pacjentów z chorobą zajmującą stawy osiowe, objawami w obrębie stawów/ścięgien, ale w przypadku współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF- α w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych.
- W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jednym TNF- α , można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF- α .
- Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych innych niż inhibitory TNF- α w leczeniu ZZSK.
- Nie ma uzasadnienia, aby w przypadku osiowej postaci ZZSK obligatoryjnie podawać LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF- α lub podczas niej.

1.1.6.1.3 Wytyczne Spanish Society of Rheumatology

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

Dostawowe lub okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest zalecane tylko w wyjątkowych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym.

Spośród leków modyfikujących przebieg choroby w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.

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

W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu, jeśli rozpoczęcie leczenia anti-TNF nie jest wskazane.

Synowektomię i leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne.³⁵

1.1.6.1.4 Wytyczne British Society for Rheumatology

Zgodnie z rekomendacją British Society for Rheumatology³⁶ z 2005 r. dotyczącą stosowania inhibitorów TNFalfa u dorosłych chorych z ZZSK leczenie inhibitorami TNFalfa może być właściwe, jeśli:

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

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

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

1.1.6.2 Opinie ekspertów klinicznych

W Analizie Weryfikacyjnej³⁷ preparatu Cimzia (certolizumab pegol) AOTM powołuje się na opinie konsultanta krajowego, konsultantów wojewódzkich oraz anonimowego eksperta, którzy wskazują m.in. technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu, technologie medyczną uważaną za najskuteczniejszą w danym wskazaniu oraz technologie medyczne zalecane do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce. Opinie ekspertów

dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Infliksymab – 100, adalimumab – 650, etanercept – 750, golimumab – 100</p>	<p>Wszystkie leki anti TNF są równoważne. Wykazywane różnice są chwytem marketingowym.</p>	<p>Leki anti TNF są umiejscowione w rekomendacjach ASAS dokładnie tak jak w programie lekowym. Opublikowane w br. Zalecenia dotyczące strategii leczenia „do celu” (T2T) zostały ujęte w proponowanych przeze mnie zmianach. Dyskusyjne jest postępowanie w przypadku uzyskania niskiej aktywności choroby – aktualnie brak jest zaleceń, aby leczenie przerywać, zalecenia takie są dyskutowane w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i wynikają z ograniczonego bezpieczeństwa leków biologicznych.</p> <p>Proponowane w programie przerwanie leczenia i powrót do niego w przypadku zaostrzenia nie był oceniany w tej chorobie, taka ewentualność dopuszczana jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>
	<p>Lekami pierwszego rzutu w osiowej postaci ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (95%), a w obwodowej: NLPZ, syntetyczne LMPCh [sulfasalazyna (80%), metotreksat (20%)] oraz GKS we wstrzyknięciach do stawów i przyczepów ścięgniastych. Inhibitory TNF alfa (obecnie refundowane w ramach programu lekowego: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab i preparaty biopodobne INF). Zgodnie z</p>	<p>Leczenie choroby zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajętości narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. W przypadku niepowodzenia terapii pierwszoliniowej (NLPZ) postaci osiowej ZZSK wykazano skuteczność leków neutralizujących TNF alfa. Klasycznym lekiem</p>	<p>Zgodnie z rekomendacjami ASAS/EULAR 2010 wskazuje się leki z grupy inhibitorów TNF w terapii chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>protokołem Nr 70 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w dniu 26 listopada 2014 roku w programach lekowych odnotowano 2187 pacjentów z ZZSK (w remisji – 386, status zwieszony – 143, zakończyło leczenie – 88).</p>	<p>modyfikującym przebieg choroby o udowodnionej skuteczności w postaci obwodowej choroby jest sulfasalazyna. Poszczególne preparaty z grupy inhibitorów TNF (etanercept, adalimumab, infliksymab, certolizumab i golimumab) mają porównywalną efektywność, choć brak jest bezpośrednich porównań (Furst i wsp.)</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>Postać osiowa – NLPZ – około 70% chorych leczonych chyba, że przeciwwskazania Postać obwodowa NLPZ 70%; metotreksat – 30%; sulfasalazyna 40%; leflunomid 5%; wstrzyknięcia dostawowe glikokortykosteroidów – 40% Leki biologiczne inhibitory TNF około 1% - szacunki własne</p>	<p>NLPZ oraz inhibitory TNF</p>	<p>Rekomendacja – Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landawe R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit Md, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):6-16.</p>
<p>Anonimowy ekspert</p>	<p>NLPZ, sulfasalazyna, inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab)</p>	<p>Wszystkie inhibitory TNF są podobnie skuteczne, choć niekiedy powinny być preferowane w zależności od takich czynników jak współistnienie uveitis, choroby Crohna czy zagrożenia infekcją</p>	<p>U wszystkich chorych należy wdrożyć właściwą terapię przynajmniej dwoma lekami z grupy NLPZ w ciągu 4 tygodni w maksymalnie rekomendowanej dawce o ile nie są przeciwwskazane i w postaci osiowej nie jest wymagane wcześniejsze podawanie leków modyfikujących; jeśli choroba jest wtedy nadaktywna przez okres dłuższy niż 4 tygodnie</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
		swoistą. Nie było badań „head to head”.	(BASDAI >4; i jest pozytywna opinia eksperta) wtedy należy włączyć inhibitory TNF.

1.1.6.3 Inhibitory TNF- α

Jedną z hipotez rozwoju ZZSK wiąże się z TNF- α , który produkowany jest m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. TNF- α powoduje aktywację limfocytów, ekspresję prozapalnych cytokin i cząsteczek adhezyjnych, które powodują rekrutację leukocytów do miejsca, w którym toczy się proces zapalny. TNF- α stymuluje również osteoklasty, co prowadzi do powstania ubytków kostnych oraz stymuluje proliferację fibroblastów.^{8,32}

W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- α , stosuje się terapię anty-TNF- α . Mechanizm działania inhibitorów TNF- α polega na wiązaniu rozpuszczalnego i związanego z błonami TNF- α , a przez to – blokowaniu jego interakcji z receptorami p55 i p75. Blokowanie tych interakcji prowadzi do zahamowania proliferacji komórek, produkcji cytokin prozapalnych oraz do apoptozy.³⁸ Ponadto infliksymab i adalimumab stymulują cytotoksyczność zależną od przeciwciał i indukują lizę komórek prezentujących na swej powierzchni TNF oraz hamują migrację leukocytów do miejsca zapalenia.³⁹

W chwili obecnej rejestrację EMA w ZZSK posiada 5 inhibitorów TNF- α : certolizumab pegol, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz etanercept. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK.⁴⁰

Zgodnie z zaleceniami EULAR, terapia anty-TNF powinna być włączona u pacjentów z przewlekłym ciężkim ZZSK, aktywnym mimo prowadzenia konwencjonalnego leczenia. Według stanowiska EULAR u pacjentów z osiowymi objawami choroby brak jest dowodów na obligatoryjne leczenie LMPCh przed lub w trakcie leczenia anty-TNF.

Konsensus ASAS dotyczący leczenia anty-TNF w ZZSK z 2006 roku:²⁸

- Rozpoznanie: pacjenci spełniają zmodyfikowane kryteria New York dla rozpoznania ZZSK.
- Aktywny proces chorobowy zdefiniowany jako proces trwający od co najmniej 4 tygodni, BASDAI \geq 4 oraz opinia eksperta.
- Wcześniejsza terapia:
 - adekwatna próba leczenia przy użyciu co najmniej 2 leków z grupy NLPZ (co najmniej 3-miesięczne leczenie maksymalną rekomendowaną lub tolerowaną dawką leku, jeśli nie ma przeciwwskazań lub leczenie krótsze

niż 3 miesiące, jeżeli zostało przerwane na skutek nietolerancji, działań toksycznych lub przeciwwskazań),

- pacjenci jedynie z osiowymi objawami choroby nie muszą być leczeni LMPCh przed rozpoczęciem leczenia anty-TNF,
 - pacjenci z objawami obwodowymi muszą mieć co najmniej jedną niewystarczającą odpowiedź na miejscowe podanie GKS,
 - pacjenci z przewlekłymi objawami obwodowymi muszą mieć próbę leczenia sulfasalazyną,
 - pacjenci z objawami zapalenia przyczepów ścięgniętych, u których nie powiodło się miejscowe leczenie.
- Przeciwwskazania do leczenia anty-TNF: ciąża lub karmienie piersią, aktywna infekcja, wysokie ryzyko infekcji (w tym: przewlekłe owrzodzenie podudzi, gruźlica w wywiadzie, infekcyjne zapalenie stawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, infekcyjne lub niezidentyfikowane zapalenie protez stawowych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przewlekłe lub nawracające infekcje układu oddechowego, stały cewnik w drogach moczowych), rumień lub stwardnienie rozsiane, nowotwory lub stany przednowotworowe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz nowotworów zdiagnozowanych i leczonych co najmniej 10 lat wcześniej).

W 2010 roku populację przeznaczoną do leczenia anty-TNF α rozszerzono o pacjentów spełniających kryteria ASAS dla rozpoznania osiowej spondyloartropatii. Kryteria rozpoznania spondyloartropatii wg ASAS opisano w rozdziale 1.1.5.2 oraz w załączniku 10.

1.1.6.3.1 Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

AOTM rekomenduje finansowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu ZZSK w ramach Programu Lekowego obowiązującego od 1 maja 2015 roku.⁴¹

Zgodnie ze stanowiskiem nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym

schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.

Na stronie AOTM odszukano również Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, 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.

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 ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	<p><u>Zalecenia</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNFα praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	Niedostępna
w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie</p>	<p><u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”		<p>finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>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 ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Równocześnie Prezes AOTM przychylając się do sugestii RP, uważa za zasadne finansowanie golimumabu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi 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-alfa. Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem RP, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>

1.1.6.3.2 Leczenie inhibitorami TNF α chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK

W Polsce leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- α realizowane jest w ramach Programu Lekowego.⁴¹ 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.

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

Stosowane w niniejszym Programie Lekowym leki należy podawać według następującego schematu:

- adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 2 tygodnie;
- etanercept we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;
- golimumab podskórnym w dawce 50 mg raz na miesiąc (± 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca;
- infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni.

Za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

1.2 Interwencja

1.2.1 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	certolizumab pegol
Opatentowane nazwy handlowe	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- α (L04AB05)

Podmiot odpowiedzialny posiadający
pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Data dopuszczenia do obrotu w UE

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruksela
Belgia

01.10.2009

Mechanizm działania¹

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).

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

Wskazania rejestracyjne leku

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

¹ Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

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

Osiowa spondyloartropatia

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

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

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

Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

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

Dawkowanie i sposób podawania

Osiowa spondyloartropatia

Dawka nasycająca

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

Dawka podtrzymująca

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

1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA z podziałem na:

- rekomendacje AOTM;
- rekomendacje innych agencji.

1.2.2.1 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odszukano Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2013 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.

Opinia negatywna wynika przede wszystkim z zastrzeżeń dotyczących zakresu i warunków realizacji programu oraz braku efektywności kosztowej. Jedno badanie randomizowane dobrej jakości potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianych wskazaniach w populacji zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest jednak badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa, a porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. Brak jest podstaw, aby lek był stosowany we wskazaniu ZZSK w ramach odrębnego programu lekowego. Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru preparatu TNF-alfa dla chorych z ZZSK, dlatego powinien być on stosowany w ramach aktualnie obowiązującego programu, przy założeniu, że koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS byłby niższy w stosunku do innych inhibitorów TNF-alfa. Należy również zauważyć, że w proponowanym programie zasady stosowania leku odbiegałyby od przyjętych w Polsce wytycznych klinicznych i od warunków obowiązujących w ramach aktualnego programu lekowego dla chorych z ZZSK, a takie zróżnicowanie zasad stosowania inhibitorów TNF-alfa nie znajduje merytorycznego uzasadnienia. Lek nie jest

efektywny kosztowo i jest refundowany dotychczas w nielicznych krajach, w większości o wyższym PKB w porównaniu z Polską. Wartościową propozycją we wnioskowanym programie jest objęcie leczeniem grupy chorych na spondyloartropatię osiową (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ponieważ w tym wskazaniu nie jest dotychczas refundowany żaden TNF-alfa. Zdaniem Rady należałoby jednak rozszerzyć obecnie obowiązujący program „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, albo utworzyć odrębny program obejmujący to wskazanie, przy jednoczesnym obniżeniu ceny leku do poziomu efektywności kosztowej.

Tabela 4. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwałę/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.	<u>Zalecenia</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa	<u>Zalecenia</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla certolizumabu pegol w populacji chorych z nr-axSpA (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis), dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo, lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana. Wobec

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/ Opinia Rady Konsultacyjnej/ Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
		<p>świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK" oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p>	<p>powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia wyłącznie w populacji chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)". Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, wskazuję na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa</p>

1.2.2.2 Rekomendacje innych agencji oceny technologii medycznych

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych pod względem rekomendacji zastosowania certolizumabu pegol u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK):

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji dla preparatu Cimzia na stronach internetowych innych agencji oceny technologii medycznych.

W rekomendacji z sierpnia 2011 r. brytyjska National Horizon Scanning Centre (NHSC) rekomenduje certolizumab pegol jako drugą lub trzecią linię leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 LMPCh.

Australijska agencja PBAC rekomenduje certolizumab pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją co najmniej jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ). Podobne stanowisko zajmuje kanadyjska Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), która zaleca certolizumab pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.

Pozostałe 3 rekomendacje dotyczą stosowania certolizumabu pegol jako opcji terapeutycznej w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną spondyloartropatią osiową. Agencje szkocka, walijska i francuska zalecają stosowanie certolizumabu pegol w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną spondyloartropatią osiową, w tym: dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.

Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja Certolizumab pegol	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania	NHSC	pozytywna	sierpień 2011	Certolizumab pegol jako druga lub trzecia linia leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 LMPCh.
Europa	Walia	AWMSG	pozytywna	październik 2014	<p>Certolizumab pegol jest zalecany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką czynną spondyloartropatią osiową, w tym: dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.</p> <p>Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); • dorosłych z ciężką aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.
Europa	Szkocja	SMC	pozytywna	maj 2014	

Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja Certolizumab pegol	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Francja	HAS	pozytywna	lipiec 2014	Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim aktywnym ZZSK lub nr-axSpA i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ. W leczeniu ZZSK, przy braku bezpośredniego porównania, nie jest możliwe precyzyjne określenie jego miejsce w leczeniu w porównaniu do innych przeciwciał anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliksimab i golimumab). W leczeniu nr-axSpA, przy braku bezpośredniego porównania, nie jest możliwe precyzyjne określenie jego miejsce w terapii w odniesieniu do adalimumabu.
Australia	Australia	PBAC	pozytywna	wrzesień 2014	Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją co najmniej jednego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ).
Ameryka Północna	Kanada	CADTH	pozytywna	kwiecień 2015	Certolizumab pegol jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.

1.3 Komparatory

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zidentyfikowane i wcześniej opisane wytyczne kliniczne oraz rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.

Rada Konsultacyjna AOTM, zgodnie ze stanowiskiem nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. W argumentacji Rady Konsultacyjnej dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Stanowisko to jest spójne z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, które wskazują na konieczność zastosowania leczenia biologicznego w przypadku aktywnej postaci ZZSK mimo stosowania leczenia konwencjonalnego.

Leczenie pacjentów z ZZSK inhibitorami TNF- α jest obecnie realizowane w Polsce w ramach programu lekowego B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45). 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.⁴¹

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 medycznych² 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 12).

1.3.2 Charakterystyka poszczególnych komparatorów

1.3.2.1 Adalimumab

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

Mechanizm działania³

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

² **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.

³ Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów. Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy, które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia. Szybkie zmniejszenie aktywności białka C-reaktywnego obserwowano również u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Wskazania rejestracyjne leku

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

Pozostałe wskazania rejestracyjne adalimumabu:

- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- łuszcycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest stosowany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać

specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego.

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

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

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

1.3.2.2 Etanercept

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

Mechanizm działania⁴

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

Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc

⁴ Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH2 i CH3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego zdolność do neutralizowania zależnego od TNF α , hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Wskazania rejestracyjne leku

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Pozostałe wskazania rejestracyjne etanerceptu:

- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS);
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca zwykła (plackowata);
- łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.

Dawkowanie i sposób podawania

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

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

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

1.3.2.3 Infliksymab

Nieopatentowana nazwa
międzynarodowa (INN)

infliksymab

Opatentowane nazwy handlowe	Remicade®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory TNF- α (J04AB02)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia
Data dopuszczenia do obrotu w UE	13.08.1999

Mechanizm działania⁵

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). Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF α . Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Wskazania rejestracyjne leku

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Pozostałe wskazania rejestracyjne infliksymabu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- łuszczycowe zapalenie stawów;

⁵ Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

- łuszczyca.

Dawkowanie i sposób podawania

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 godzin 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.

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.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6 tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa u dzieci i młodzieży

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Remicade u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

1.3.2.4 Golimumab

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

Mechanizm działania⁶

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

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

⁶ Opracowano na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dostępnego na stronie EMA.

Wskazania rejestracyjne leku

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Pozostałe wskazania rejestracyjne golimumabu:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- łuszczykowe zapalenie stawów;
- spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych.

Dawkowanie i sposób podawania

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

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

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

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

1.4 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), ocenę skuteczności terapii spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK przeprowadza się wielotorowo, oceniając m.in. takie domeny, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa oraz inne. Zestaw narzędzi do oceny skuteczności terapii

kontrolujących przebieg choroby (DC-ART, ang. *disease-controlling antirheumatic treatments*) przedstawiono w tabeli 6.

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

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

Zestaw narzędzi do oceny klinicznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa pokrywa się z narzędziami oceny skuteczności leczenia przedstawionymi w powyższej tabeli.

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

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

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

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):

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

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

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

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

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

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

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO:

Kryterium	ZZSK
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • etanercept • infliksymab • golimumab • placebo (komparator na potrzeby wykonania porównania pośredniego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność oceniana jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> ○ ból i inne objawy choroby, ○ aktywność choroby, ○ progresję choroby, ○ funkcjonowanie pacjentów; • jakość życia; • bezpieczeństwo leczenia oceniane jako wpływ na: <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość zdarzeń niepożądanych, ○ częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. <p>W szczególności oceniono wpływ na następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg kryteriów ASAS, • uzyskanie remisji wg kryteriów ASAS, • następujące skale oceny choroby: BASMI, BASDAI, BASFI.

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

Przeszukano następujące bazy danych:

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

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

Strategię przeszukiwania bazy Medline, Cochrane Library oraz EMBASE dla danych pierwotnych przedstawiono w aneksie 1. Strategia została zaprojektowana z uwzględnieniem wskazania oraz wybranych komparatorów dla tego wskazania. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 24.09.2015.

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

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

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

- Badana populacja:
 - dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznanym ZZSK wg kryteriów nowojorskich.
- Badana interwencja:
 - certolizumab pegol w dawce 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
- Komparatory bezpośrednio:
 - adalimumab,
 - golimumab,
 - etanercept,
 - infliksymab,
- Komparatory wykorzystane w porównaniu pośrednim:
 - placebo.
- Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na:
 - ból i inne objawy choroby,
 - aktywność choroby,
 - progresję choroby,
 - funkcjonowanie pacjentów,
 - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
 - jakość życia.
- Metodyka badania:
 - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją,
 - horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz 6 tygodni w przypadku infliksymabu ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu ZZSK, w których:

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

3.1.3 Kryteria wyłączenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK;
- pacjenci poniżej 18. roku życia.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;
- horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu oraz <6 tygodni w przypadku infliksymabu;
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.

Badana interwencja:

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

Komparator:

- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące obu rodzajów badań, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.F.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (D.Ch.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Ekstrahowano dane ze wszystkich odnalezionych publikacji dotyczących tego samego badania, ale jedynie dane z tych o najwyższej wiarygodności zostały uwzględnione w analizie (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.

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

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

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

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

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. 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.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność certolizumabu pegol z innymi inhibitorami TNF- α (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Bucher, o ile sposób oceny skuteczności (punkty końcowe) pozwalał na wykonanie takiego porównania. Na

potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ryzyka względnego bądź średniej ważonej różnicy oszacowanych przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*; Review Manager ver. 5.2.3).

Dodatkowo, w oparciu o dane z publikacji Pavy 2005 za istotną klinicznie poprawę na skali BASFI uznano zmianę >0,7 na skali VAS (0-10).⁴²

3.2.2 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) 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.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii z zastosowaniem certolizumabu pegol z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziałach 3.1.2 i 3.1.3. Równolegle przeprowadzono identyfikację dostępnych badań klinicznych na użytek porównania pośredniego. Poszukiwano badań stanowiących porównanie certolizumabu pegol, bądź któregośkolwiek z komparatorów z placebo.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się 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.

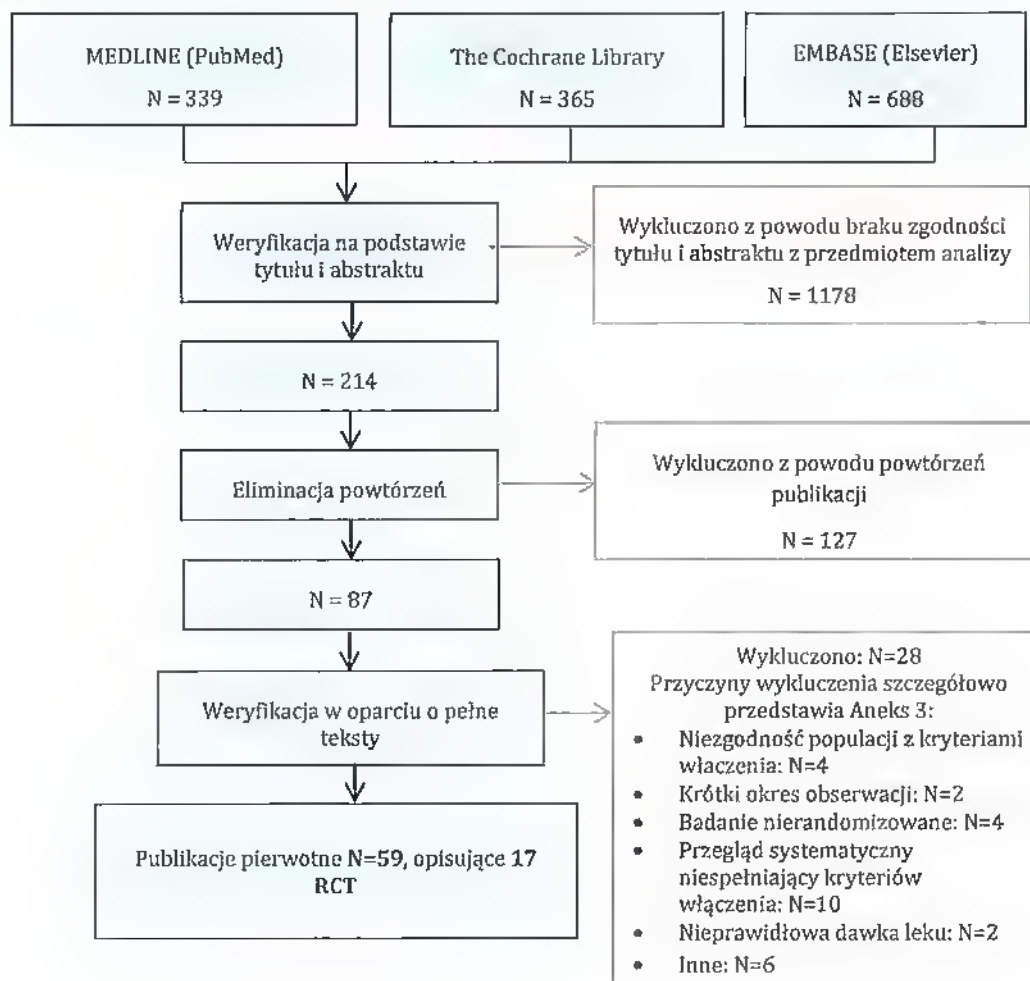
W toku przeszukiwań baz danych 1 392 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 87 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 59 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol w porównaniu z innymi inhibitorami TNF α włączono:

- 1 RCT (4 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol;
- 3 RCT (12 publikacje) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu;
- 4 RCT (17 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu;
- 6 RCT (15 publikacji) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu;
- 3 RCT (11 publikacji) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu.

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

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

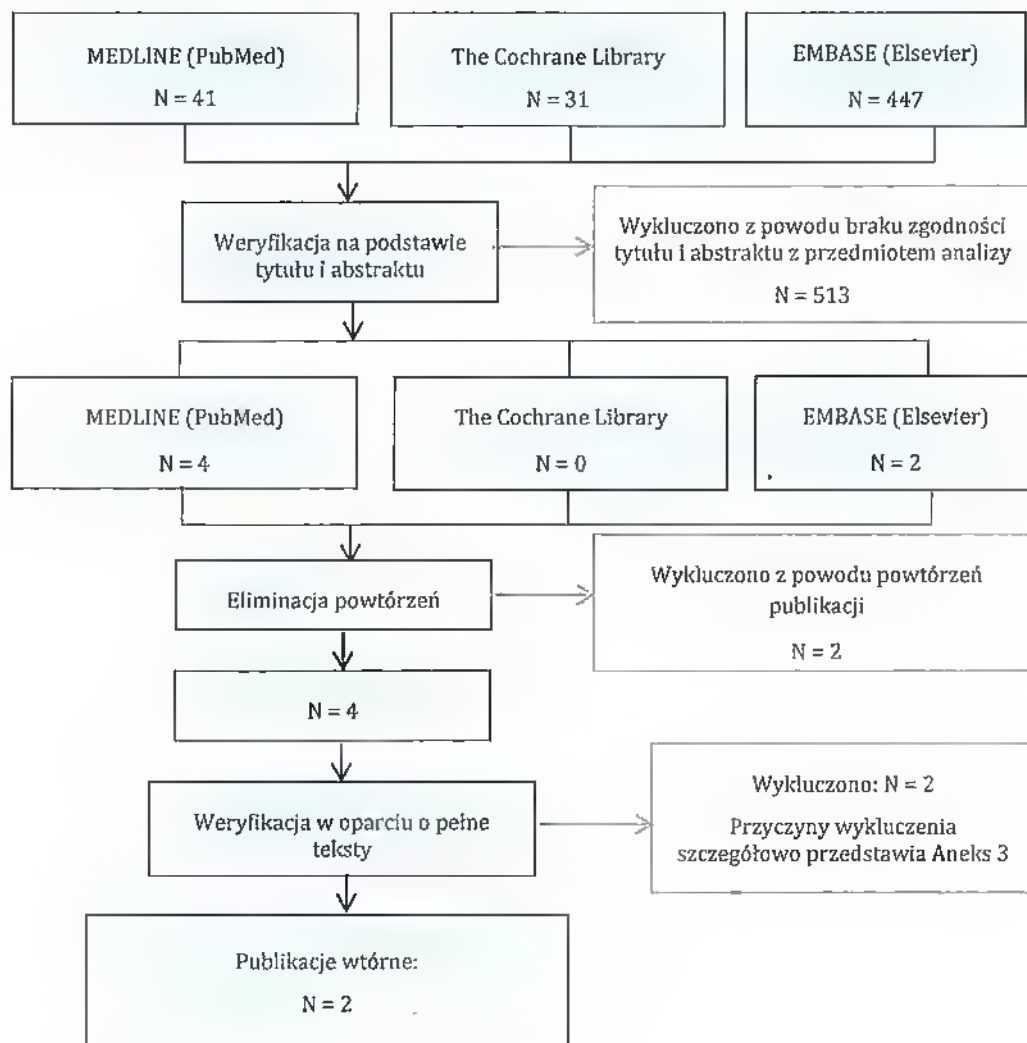
Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.



W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (patrz rozdział 3.1.2) w toku przeszukiwań baz danych 519 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do ostatecznej analizy włączono 2 opracowania wtórne. Diagram przedstawiający proces selekcji badań wtórnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

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

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



4.2 Badania wtórne

Zaplanowano włączenie do analizy opracowań wtórnych oceniających zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które:

- spełniały kryteria przeglądu systematycznego,
- oceniały skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w wyżej wymienionych wskazaniach,
- zawierały informację na temat analizowania danych przez co najmniej 2 autorów (w celu zminimalizowania ryzyka popełnienia błędu),
- zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej dwóch istotnych baz danych (w celu zminimalizowania ryzyka pominięcia/niezidentyfikowania istotnych publikacji lub selektywnego raportowania doniesień).

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne spełniające powyższe kryteria: Callhoff 2015 i Wu 2015.

4.2.1 Callhoff 2015

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

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

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

4.2.2 Wu 2015

Cele wtórnego badania Wu 2015 była ocena wpływu stosowania inhibitorów TNF- α na częstość występowania objawów pozastawowych u chorych z ZZSK. Autorzy badania przeprowadzili systematyczny przegląd baz danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane

Library, przy użyciu następujących zapytań: ‘ankylosing spondylitis’, ‘infliximab’, ‘etanercept’, ‘adalimumab’, ‘golimumab’, ‘certolizumab’, ‘TNF inhibitor/blocker/antagonists’ i ‘anti-TNF’. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni, równoległych lub skrzyżowanych, w których porównywano inhibitor TNF- α z placebo w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka, choroby zapalnej jelit i/lub łuszczycy, towarzyszących ZZSK. Do analizy włączono badania opublikowane do lutego 2014 roku.

Zidentyfikowano 8 badań RCT spełniających kryteria włączenia. Stosowanie inhibitorów TNF- α jest związane z mniejszą częstością występowania zapalenia błony naczyniowej oka niż w grupie placebo: OR=0,35 (95%CI: 0,15; 0,81), p=0,01. W odniesieniu do częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka, analiza w podgrupach wykazała większą skuteczność białek fuzyjnych receptorów w porównaniu do placebo: OR=0,30 (95%CI: 0,09; 0,94), p=0,04, podczas gdy skuteczność przeciwciał monoklonalnych była zbliżona do placebo: OR=0,43 (95%CI: 0,12; 1,49), p=0,18. Skuteczność inhibitorów TNF- α w leczeniu choroby zapalnej jelit jest porównywalna do placebo: OR=0,75 (95%CI: 0,25; 2,29), p=0,61. Analiza w podgrupach nie wykazała istotnych statystycznie różnic między białkami fuzyjnymi receptorów i przeciwciałami monoklonalnymi, a placebo – odpowiednio: OR=0,45 (95%CI: 0,10; 1,92), p=0,28 i OR=1,52 (95%CI: 0,25; 9,25), p=0,65. Nie odnaleziono badań, w których porównywano inhibitor TNF- α z placebo w leczeniu łuszczycy.

4.3 Ocena metodyki dostępnych badań pierwotnych

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

4.3.1 Ryzyko błędu systematycznego - skala Jadad

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

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania*:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?

* 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.

- 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.

Certolizumab pegol

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

Golimumab

Trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

Adalimumab

Jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

Etanercept

Trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w tabeli 7.

Infiksimumab

Dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Szczegóły oceny w skali Jadad przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.

Badanie	Randomizacja	Zaslepienie randomizacji	Podwójnie ślepa próba	Opis metody zaslepienia	Opis pacjentów, którzy przegrali badanie	Ocena JADAD
Certolizumab pegol						
RAPID-axSpA	1	0	1	0	1	3
Golimumab						
GO-RAISE	1	1	1	1	1	5
Bao 2014	1	0	1	1	1	4
Tam 2014	1	0	1	1	1	4
Adalimumab						
ATLAS	1	0	1	1	1	4
Huang 2013	1	0	1	0	1	3
Hu 2012	1	0	1	0	0	2
M03-606	1	0	1	0	0	2
Etanercept						
Barkham 2008	1	0	1	0	0	2
Calin 2004	1	0	1	1	1	4
Davis 2003	1	1	1	1	1	5
Gorman 2002	1	0	1	0	1	3
SPINE	1	0	1	1	1	4
van der Heijde 2006	1	0	1	0	1	3
Inflixymab						
ASSERT	1	0	1	1	1	4
Braun 2002	1	1	0	0	1	3
Marzo-Ortega 2005	1	1	1	0	1	4

5 Analiza wyników badań pierwotnych

Analiza wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania certolizumabu pegol objęła dawkę 200 mg co 2 tygodnie, 400 mg podawane raz na 4 tygodnie oraz grupę łączoną, w której analizowano połączone wyniki z obu wcześniej wymienionych grup. Analiza wyników objęła dane z 12. i 24. tygodnia obserwacji. W zakresie tych punktów końcowych, dla których było to możliwe przeprowadzono porównanie pośrednie z adalimumabem, golimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

5.1 Skuteczność leczenia

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:
 - golimumab;
 - adalimumab;
 - etanercept;
 - infliksymab.

5.1.1 Ocena heterogeniczności populacji

5.1.1.1 Certolizumab vs golimumab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α ;
- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 14. (GO-RAISE, Bao 2014) lub 24. tydzień w badaniach dla golimumabu (Tam 2014).

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

- odmienna konstrukcja opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-axSpA, GO-RAISE i Bao 2014 [w badaniu RAPID-axSpA pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 byli randomizowani do leczenia certolizumabem

w dawce 200 mg Q2W lub 400 mg Q4W; w badaniu GO-RAISE pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 otrzymali golimumab w dawce 50 mg, a pacjenci z grupy golimumabu 50 mg – dawkę 100 mg; w badaniu Bao 2014 pacjenci z grupy placebo, którzy nie osiągnęli odpowiedzi ASAS20 otrzymali golimumab w dawce 50 mg, a pacjenci z grupy golimumabu 50 mg kontynuowali leczenie), co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;

- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-axSpA, podczas gdy w badaniu Tam 2014 dla golimumabu nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania;
- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby);
- różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania.

Nie zidentyfikowano czynników mogących wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

5.1.1.2 Certolizumab vs adalimumab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α .

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-axSpA, ATLAS, M03-606, podczas gdy w badaniu Huang 2013 i Hu 2012 nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki, które nie powinny mieć wpływu na wynik porównania:

- porównywalna konstrukcja opcji *mandatory/early escape* w badaniach RAPID-axSpA oraz ATLAS i M03-606;
- we wszystkich 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). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

5.1.1.3 Certolizumab vs etanercept

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α ;
- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 12. lub 16. tydzień w badaniach dla etanerceptu.

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-axSpA, podczas gdy w badaniach dla etanerceptu nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Nie zidentyfikowano czynników mogących potencjalnie wpłynąć na korzyść certolizumabu (czynników, przez które wynik dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zawyżony). Szczegółowe dane wykorzystane w ocenie heterogeniczności przedstawiono w aneksie 5.

5.1.1.4 Certolizumab vs infliksymab

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

- 13,5% pacjentów z badania dotyczącego certolizumabu (w grupie przyjmującej analizowaną dawkę certolizumabu) było wcześniej leczonych inhibitorami TNF- α .

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

- istnieją pewne różnice w nasileniu poszczególnych objawów choroby (czas trwania choroby, poziom CRP);
- zauważalne różnice w rozkładzie płci i niewielkie w rozkładzie wieku w badaniach włączonych do porównania;
- możliwość opcji *mandatory escape* w badaniu RAPID-axSpA, podczas gdy w badaniach dla infliksymabu nie było takiej możliwości, co mogło prawdopodobnie zawyżyć odpowiedzi w grupie placebo w badaniu z certolizumabem;
- leczenie różnymi lekami z grupy NLPZ, LMPCh i kortykosteroidami przed rozpoczęciem badania.

Czynniki mogące prawdopodobnie wpłynąć na **korzyść certolizumabu** (czynniki, przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać **fałszywie zawyżony**):

- inny moment, w którym oceniane były punkty końcowe: 12. tydzień w badaniu RAPID-axSpA i 10. lub 12. tydzień w badaniach dla infliksymabu.

5.1.2 ASAS20

5.1.2.1 Certolizumab pegol

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

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 56,9% i 36,8%; RR=1,55 [95%CI: 1,04; 2,31], p=0,0332). W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 67,7% i 33,3%; RR=2,03 [95%CI: 1,36; 3,04], p=0,0006).

W przypadku certolizumabu 400 mg otrzymano porównywalne wyniki do tych dla certolizumabu 200 mg – odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania:

RR=1,74 (95% CI: 1,18; 2,58), p=0,0054, NNTB=3,64 (95% CI: 2,2; 10,3) oraz RR=2,09 (95% CI: 1,39; 3,14), p=0,0004, NNTB=2,75 (95% CI: 1,9; 5,2).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=1,64 (95% CI: 1,13; 2,37), p=0,0089, NNTB=4,26 (95% CI: 2,6; 12,1) oraz RR=2,06 (95% CI: 1,40; 3,03), p=0,0003, NNTB=2,84 (95% CI: 2,0; 4,9).

Tabela 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA - 12 tyg.	65	37 (56,9)	57	21 (36,8)	1,55 (1,04; 2,31)	0,0332	5,0 (2,7; 36,9)
RAPID-axSpA - 24 tyg.	65	44 (67,7)	57	19 (33,3)	2,03 (1,36; 3,04)	0,0006	2,9 (2,0; 5,7)

Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA - 12 tyg.	56	21 (64,3)	57	21 (36,8)	1,74 (1,18; 2,58)	0,0054	3,64 (2,2; 10,3)
RAPID-axSpA - 24 tyg.	56	19 (36,8)	57	19 (33,3)	2,09 (1,39; 3,14)	0,0004	2,75 (1,9; 5,2)

Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA - 12 tyg.	121	73 (60,3)	57	21 (36,8)	1,64 (1,13; 2,37)	0,0089	4,26 (2,6; 12,1)
RAPID-axSpA - 24 tyg.	121	83 (68,6)	57	19 (33,3)	2,06 (1,40; 3,03)	0,0003	2,84 (2,0; 4,9)

5.1.2.2 Golimumab

Odpowiedź na leczenie w 14. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu GO-RAISE i w badaniu Bao 2014. W

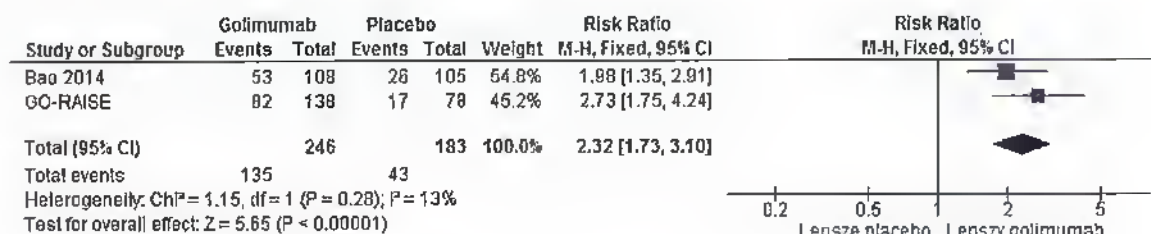
badaniu Tam 2014 odpowiedź na leczenie według kryteriów ASAS20 (jako drugorzędowy punkt końcowy) oceniano jedynie w 24. tygodniu.

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 14. tygodniu badania w grupie leczonych golimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=2,32 [95% CI: 1,73; 3,10], p<0,001).

Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	82 (59,4)	78	17 (21,8)	2,73 (1,75; 4,24)	<0,001	2,7 (2,0; 4,0)
Bao 2014	108	53 (49,1)	105	26 (24,8)	1,98 (1,35; 2,91)	<0,001	4,1 (2,7; 8,5)
Metaanaliza (fixed model)					2,32 (1,73; 3,10)	<0,001	3,2 (2,3; 5,6)

Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.

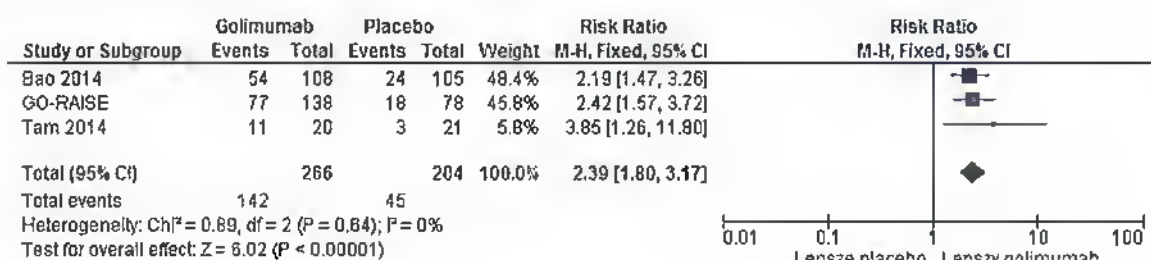


Metaanaliza wyników trzech badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych golimumabem jest ponad 2-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,39 [95% CI: 1,80; 3,17], p<0,001).

Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR [95% CI]	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	77 (55,8)	78	18 (23,1)	2,42 (1,57; 3,72)	<0,001	3,1 (2,2; 4,9)
Bao 2014	108	54 (50,0)	105	24 (24,8)	2,19 (1,47; 3,26)	<0,001	3,7 (2,5; 6,8)
Tam 2014	20	11 (55,0)	21	3 (14,0)	3,85 (1,26; 11,80)	0,02	2,5 (1,5; 7,0)
Metaanaliza (fixed model)					2,39 (1,80; 3,17)	<0,001	3,2 (2,5; 4,4)

Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.



5.1.2.3 Adalimumab

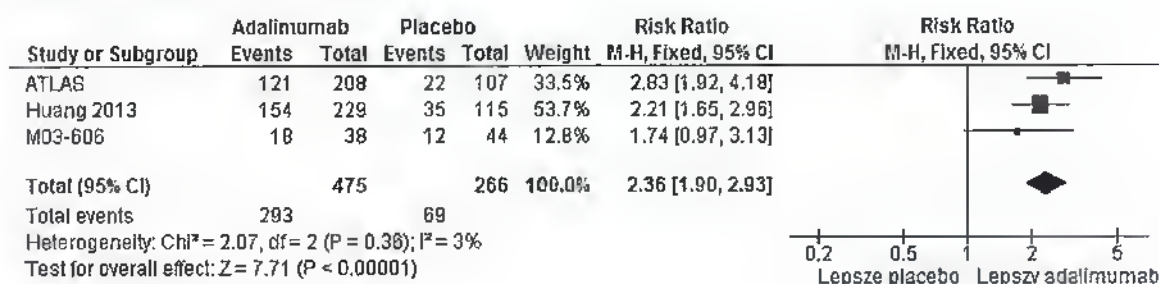
Odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu, oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach ATLAS i Huang 2013, oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu M03-606. Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=2,36 [95% CI: 1,90; 2,93], p<0,001).

Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	121 (58,2)	107	22 (20,6)	2,83 (1,92; 4,18)	<0,001	2,7 (1,5; 5,3)
Huang 2013	229	154 (67,2)	115	35 (30,4)	2,21 (1,65; 2,96)	<0,001	2,7 (2,1; 3,8)
M03-606*	38	18 (47,4)	44	12 (27,3)	1,74 (0,97; 3,13)	0,070	-
Metaanaliza (fixed model)					2,36 (1,90; 2,93)	<0,001	2,8 (2,0; 4,3)

*dane ze strony clinicaltrials.gov.

Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.

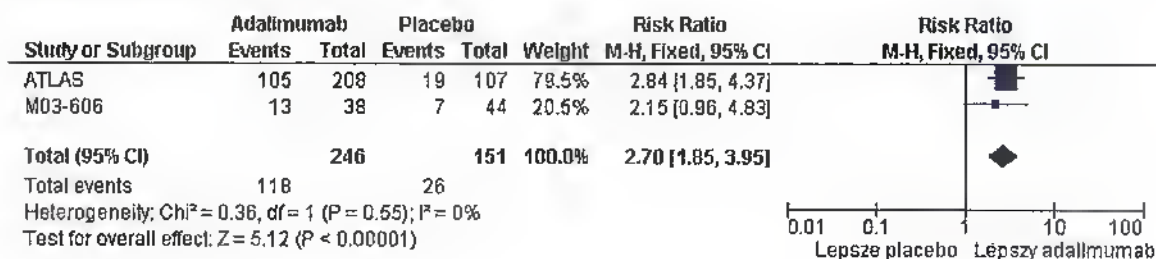


Metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,70 [95% CI: 1,85; 3,95], p<0,001).

Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	105 (50,5)	107	19 (17,8)	2,84 (1,85; 4,37)	p<0,001	3,1 (1,7; 6,6)
M03-606	38	13 (34,2)	44	7 (15,9)	2,15 (0,96; 4,83)	0,072	-
Metaanaliza (fixed model)					2,70 (1,85; 3,95)	<0,001	3,4 (2,0; 6,8)

Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



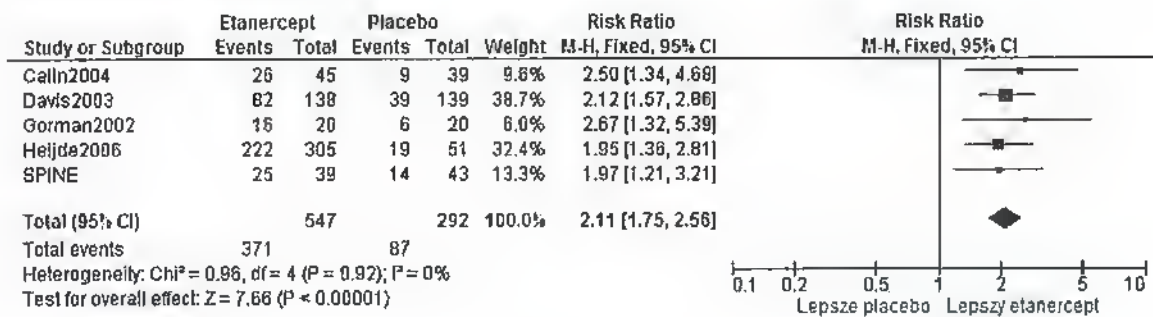
5.1.2.4 Etanercept

Odpowiedź na leczenie w 12. lub 16. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20 była pierwszorzędowym punktem końcowym w trzech analizowanych badaniach (z wyjątkiem Gorman 2002 oraz SPINE). Metaanaliza wyników poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu badania w grupie leczonych etanerceptem jest ponad 2-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,11 [95% CI: 1,75; 2,56], p<0,001).

Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
van der Heijde 2006	305	222 (72,8)	51	19 (37,3)	1,95 (1,36; 2,81)	<0,001	2,8 (1,5; 7,5)
Calin 2004	45	26 (57,8)	39	9 (23,1)	2,50 (1,34; 4,68)	0,002	2,9 (1,2; 12,7)
Davis 2003	138	82 (59,4)	139	39 (28,1)	2,12 (1,57; 2,86)	<0,001	3,2 (1,9; 6,3)
Gorman 2002	20	16 (80,0)	20	6 (30,0)	2,67 (1,32; 5,39)	0,004	2,0 (0,8; 10,4)
SPINE	39	25 (64,1)	43	14 (32,6)	1,97 (1,21; 3,21)	0,007	3,2 (1,4; 14,6)
Metaanaliza (fixed model)					2,11 (1,75; 2,56)	<0,001	3,0 (2,2; 4,5)

Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W badaniu Davis 2003 odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących etanercept w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Davis2003	138	78 (56,5)	139	31 (22,3)	2,53 (1,80; 3,57)	<0,001	2,9 (1,7; 5,6)

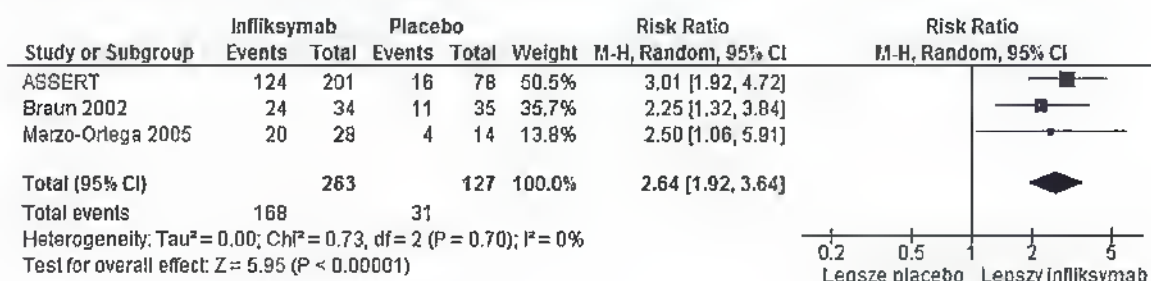
5.1.2.5 Infliksymab

Metaanaliza wyników poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest prawie 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,64 [95% CI: 1,92; 3,64], p<0,001). ASAS20 był pierwszorzędnym parametrem oceny skuteczności jedynie w badaniu ASSERT.

Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ASSERT	201	124 (61,7)	78	16 (20,5)	3,01 (1,92; 4,72)	<0,001	2,4 (1,9; 3,3)
Braun 2002	34	24 (70,6)	35	11 (31,4)	2,25 (1,32; 3,84)	0,003	2,6 (1,6; 5,7)
Marzo-Ortega 2005	28	20 (71,4)	14	4 (28,6)	2,50 (1,06; 5,91)	0,037	2,3 (1,4; 7,2)
Metaanaliza (fixed model)					2,64 (1,92; 3,64)	<0,001	2,44 (2,0; 3,2)

Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



5.1.2.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem lub etanerceptem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS20 była porównywalna. W przypadku porównania z infliksymabem wynik był istotnie statystycznie na niekorzyść certolizumabu w przypadku porównania dotyczącego dawki certolizumabu 200 mg. Dla dawki 400 mg wynik był porównywalny, podobnie jak dla dawki 200 mg i 400 mg analizowanych łącznie. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

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

Tabela 18. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,55 (1,04; 2,31)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,68 (0,41; 1,13)	0,67 (0,43; 1,06)	0,73 (0,47; 1,14)	0,59 (0,35; 0,98)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,03 (1,36; 3,04)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,86 (0,52; 1,40)	0,76 (0,44; 1,32)	0,80 (0,47; 1,36)	-

Tabela 19. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,74 (1,18; 2,58)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,76 (0,46; 1,26)	0,75 (0,48; 1,18)	0,82 (0,53; 1,27)	0,66 (0,4; 1,09)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,09 (1,39; 3,14)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,88 (0,54; 1,45)	0,78 (0,45; 1,37)	0,83 (0,49; 1,41)	-

Tabela 20. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS20 w 10-14 tyg.	1,64 (1,13; 2,37)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,72 (0,44; 1,17)	0,71 (0,46; 1,09)	0,77 (0,51; 1,17)	0,62 (0,38; 1,01)
Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.	2,06 (1,40; 3,03)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,87 (0,54; 1,40)	0,77 (0,46; 1,29)	0,81 (0,49; 1,36)	-

5.1.3 ASAS40

ASAS40 był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności. Badanie RAPID-axSpA nie było zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w tym zakresie. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.3.1 Certolizumab pegol

Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 40,0% i 19,3%; RR=2,07 [95%CI: 1,13; 3,81], p=0,0189).

W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 47,7% i 15,8%; RR=3,02 [95%CI: 1,57; 5,79], p=0,0009).

W przypadku certolizumabu 400 mg otrzymano porównywalne wyniki do tych dla certolizumabu 200 mg – odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 400 mg zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu badania: RR=2,59 (95% CI: 1,43; 4,68), p=0,0016, NNTB=3,26 (95% CI: 2,1; 7,1) oraz RR=3,73 (95% CI: 1,97; 7,06), p=0,0001, NNTB=2,32 (95% CI: 1,7; 3,7).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=2,31 (95% CI: 1,31; 4,08), p=0,0037, NNTB=3,95 (95% CI: 2,6; 8,5) oraz RR=3,35 (95% CI: 1,80; 6,24), p=0,0001, NNTB=2,70 (95% CI: 2,0; 4,1).

Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	26 (40,0)	57	11 (19,3)	2,07 (1,13; 3,81)	0,0189	4,8 (2,7; 20,0)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	31 (47,7)	57	9 (15,8)	3,02 (1,57; 5,79)	0,0009	3,1 (2,1; 6,1)

Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	28 (50,0)	57	11 (19,3)	2,59 (1,43; 4,68)	0,0016	3,26 (2,1; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	33 (58,9)	57	9 (15,8)	3,73 (1,97; 7,06)	0,0001	2,32 (1,7; 3,7)

Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	121	54 (44,6)	57	11 (19,3)	2,31 (1,31; 4,08)	0,0037	3,95 (2,6; 8,5)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	121	64 (52,9)	57	9 (15,8)	3,35 (1,80; 6,24)	0,0001	2,70 (2,0; 4,1)

5.1.3.2 Golimumab

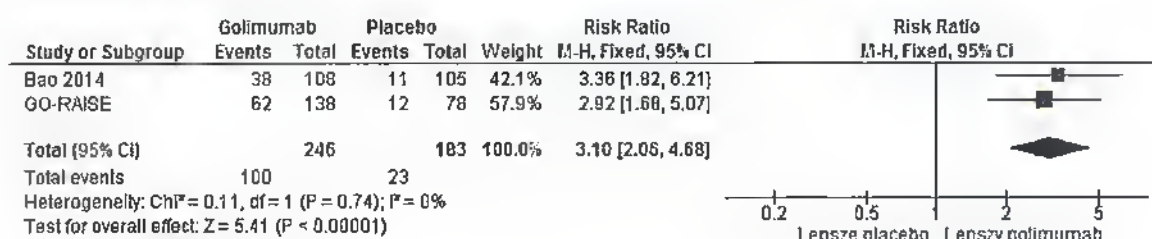
Metaanaliza wyników badań GO-RAISE i Bao 2014 wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 14. tygodniu badania w grupie leczonych golimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=3,10 [95% CI: 2,06; 4,68], $p < 0,001$).

Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	62 (44,9)	78	12 (15,4)	2,92 (1,68; 5,07)	<0,001	3,4 (2,4; 5,6)
Bao 2014*	108	38 (35,2)	105	11 (10,5)	3,36 (1,82; 6,21)	<0,001	4,1 (2,8; 7,2)
Metaanaliza (fixed model)					3,10 (2,06; 4,68)	<0,001	3,7 (2,9; 5,2)

*dane odczytane z wykresu.

Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.



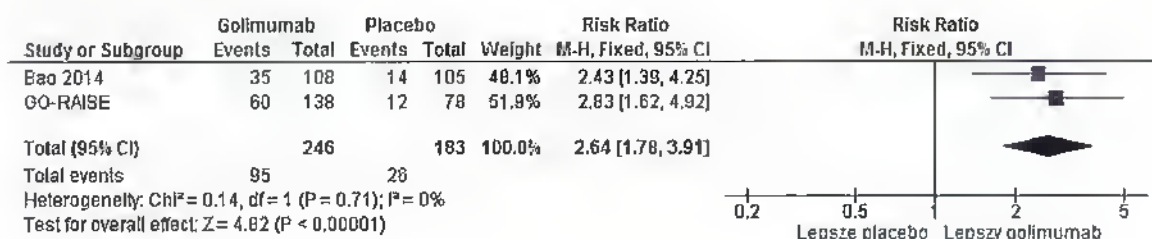
Metaanaliza wyników dwóch badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych golimumabem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,64 [95% CI: 1,78; 3,91], p<0,001).

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	60 (43,5)	78	12 (15,4)	2,83 (1,62; 4,92)	<0,001	3,6 (2,5; 6,0)
Bao 2014*	108	35 (32,4)	105	14 (13,3)	2,43 (1,39; 4,25)	0,002	5,2 (3,3; 12,3)
Metaanaliza (fixed model)					2,64 (1,78; 3,91)	<0,001	4,3 (3,1; 6,9)

*dane odczytane z wykresu.

Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.



5.1.3.3 Adalimumab

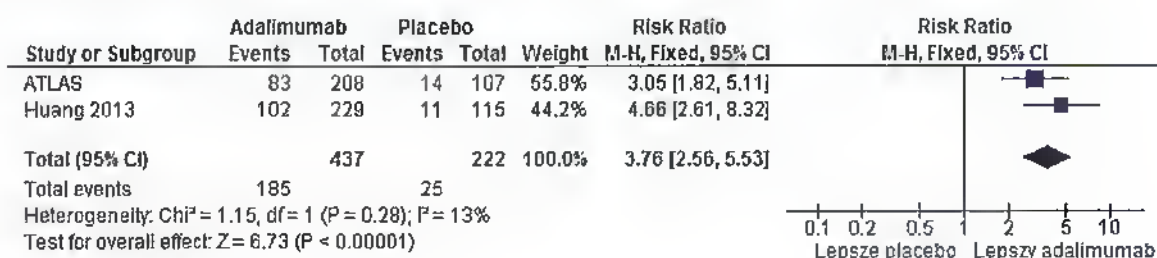
Metaanaliza wyników badań ATLAS i Huang 2013 wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych

adalimumabem jest istotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=3,76 [95% CI: 2,56; 5,53], $p < 0,001$).

Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	83 (39,9)	107	14 (13,1)	3,05 (1,82; 5,11)	<0,001	3,7 (1,8; 5,1)
Huang 2013	229	102 (44,5)	115	11 (9,6)	4,66 (2,61; 8,32)	<0,001	2,9 (2,3; 3,8)
Metaanaliza (fixed model)					3,76 (2,56; 5,53)	<0,001	3,2 (2,0; 5,7)

Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest 3-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=3,01 [95% CI: 1,80; 5,05], $p < 0,001$).

Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	82 (39,4)	107	14 (13,1)	3,01 (1,80; 5,05)	<0,001	4,2 (2,1; 10,8)

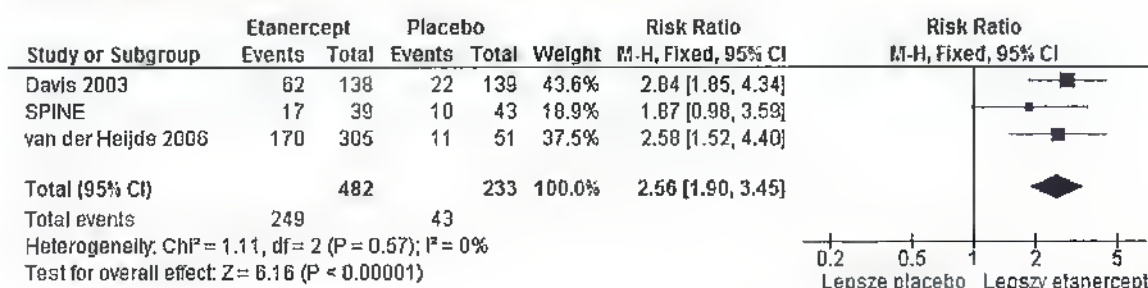
5.1.3.4 Etanercept

Odpowiedź na leczenie oceniana według kryteriów ASAS40 była drugorzędowym punktem końcowym w badaniach Davis 2003, SPINE, Heijde 2006. Metaanaliza wyników wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych etanerceptem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu od grupy placebo (RR=2,56 [95%CI: 1,90; 3,45], $p<0,001$).

Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Davis 2003	138	62 (44,9)	139	22 (15,8)	2,84 (1,85; 4,34)	<0,001	4,0 (1,9; 12,2)
SPINE	39	17 (43,6)	43	10 (23,3)	1,87 (0,98; 3,59)	0,06	-
van der Heijde 2006	305	170 (55,7)	51	11 (21,6)	2,58 (1,52; 4,40)	<0,001	2,9 (1,4; 8,9)
Metaanaliza (fixed model)					2,56 (1,90; 3,45)	<0,001	3,5 (2,2; 6,0)

Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



W badaniu Davis 2003 odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących etanercept w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 45% vs 14%; $p<0,001$).

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

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

Davis2003 138 62 (44,9) 139 19 (14,0) 3,29 (2,08; 5,19) <0,001 3,2 (1,7; 6,8)

5.1.3.5 Infliksymab

Ryzyko względne uzyskania odpowiedzi ASAS40 w 12. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest blisko 4-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=3,88 [95% CI: 2,14; 7,04], p<0,001).

Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ASSERT	201	100 (49,8)	78	10 (12,8)	3,88 (2,14; 7,04)	<0,001	2,7 (2,1; 3,7)

5.1.3.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi ASAS40 była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

ASAS40 był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności. Badanie RAPID-axSpA nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w tym zakresie. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 31. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,07 (1,13; 3,81)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,67 (0,32; 1,39)	0,56 (0,27; 1,17)	0,82 (0,42; 1,61)	0,53 (0,23; 1,25)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,02 (1,57; 5,79)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,15 (0,54; 2,47)	1,00 (0,44; 2,31)	0,92 (0,41; 2,04)	-

Tabela 32. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,59 (1,43; 4,68)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,83 (0,40; 1,71)	0,70 (0,34; 1,45)	1,02 (0,53; 1,99)	0,67 (0,29; 1,55)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,73 (1,97; 7,06)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,42 (0,67; 3,01)	1,24 (0,55; 2,82)	1,13 (0,52; 2,49)	-

Tabela 33. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź ASAS40 w 10-14 tyg.	2,31 (1,31; 4,08)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,74 (0,37; 1,50)	0,63 (0,31; 1,26)	0,91 (0,48; 1,73)	0,60 (0,26; 1,36)
Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.	3,35 (1,80; 6,24)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,28 (0,61; 2,67)	1,11 (0,50; 2,50)	1,02 (0,47; 2,20)	-

5.1.4 Ocena aktywności choroby – ASDAS

ASDAS był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w tym zakresie. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.4.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,20 (95%CI: -1,90; -0,50), p<0,001 i MD=-1,30 (95%CI: -2,06; -0,54), p<0,001.

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,00 (95% CI: -1,58; -0,42), p<0,001 i MD=-1,10 (95% CI: -1,74; -0,46), p<0,001.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 34. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość P
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-1,8	bd	57	-0,6	bd	-1,20 [-1,90; -0,50]	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-1,9	bd	57	-0,6	bd	-1,30 [-2,06; -0,54]	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

Tabela 35. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość P
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-1,6	bd	57	-0,6	bd	-1,00 [-1,58; -0,42]	<0,001*

RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-1,74; -0,46)	<0,001*
-----------------------	----	------	----	----	------	----	----------------------	---------

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$.

5.1.4.2 Golimumab

W badaniu Tam 2014 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS w 24. tygodniu było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych golimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,31 (95%CI: -1,98; -0,64), $p<0,001$.

Tabela 36. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Tam 2014	20	-1,69	1,30	21	-0,38	0,81	-1,31 (-1,98; -0,64)	<0,001

5.1.4.3 Adalimumab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali ASDAS raportowano w badaniu Hu 2012 i Huang 2013. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian w badaniu Hu 2012, przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: 1,4 pkt.). W badaniu Huang 2013 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,40 (95%CI: -1,63; -1,17), $p<0,001$.

Tabela 37. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Hu 2012	26	-2,2	bd	20	-0,8	bd	-1,4	-
Huang 2013	229	-2,0	1,1	115	-0,6	0,8	-1,40 (-1,63; -1,17)	<0,001

5.1.4.4 Etanercept

Zmianę oceny aktywności choroby w skali ASDAS raportowano jedynie w badaniu SPINE. Zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali ASDAS było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,02 (95%CI: -1,40; -0,64), $p<0,001$.

Tabela 38. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość P
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE	39	-1,51	0,87	43	-0,49	0,87	-1,02 (-1,40; -0,64)	<0,001

5.1.4.5 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem lub etanerceptem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali ASDAS była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

ASDAS był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w tym zakresie. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 39. Zmiana wyniku w skali ASDAS – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)				Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)		
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,20 (-1,90; -0,50)	-	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	-	0,20 (-0,54; 0,94)	-0,18 (-0,98; 0,62)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,30 (-2,06; -0,54)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-	-	0,01 (-1,00; 1,02)	-	-

Tabela 40. Zmiana wyniku w skali ASDAS – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)				Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)		
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept
Ocena w skali ASDAS w 12 tyg.	-1,00 (-1,58; -0,42)	-	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	-	0,40 (-0,22; 1,02)	0,02 (-0,67; 0,71)
Ocena w skali ASDAS w 24 tyg.	-1,10 (-1,74; -0,46)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-	-	0,21 (-0,72; 1,14)	-	-

5.1.5 BASDAI 50

BASDAI 50 był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Nie wszystkie badania były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.5.1 Certolizumab pegol

Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 41,5% i 10,5%; RR=3,95 [95%CI: 1,76; 8,87], p=0,0009). W badaniu RAPID-axSpA odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymujących certolizumab 200 mg w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 43,1% i 15,8%; RR=2,73 [95%CI: 1,41; 5,29], p=0,0029).

Podobnie w przypadku certolizumabu 400 mg odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 zarówno w 12. tygodniu badania jak i w 24. tygodniu badania był istotnie wyższy w grupie otrzymującej certolizumab w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio 41,1% i 10,5%; RR=3,90 [95%CI: 1,72; 8,85], p=0,0011 – 12 tydzień i odpowiednio 55,4% i 15,8%; RR=3,51 [95%CI: 1,84; 6,68], p=0,0001 – 24 tydzień).

Wyniki dotyczące porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo wykazują istotnie większe odsetki pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu – RR=3,93 [95% CI: 1,79; 8,62], p=0,0007, NNTB=3,25 [95% CI: 2,34; 5,28] oraz RR=3,09 [95% CI: 1,65; 5,78], p=0,0004, NNTB=3,03 [95% CI: 2,18; 5,01].

Tabela 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	27 (41,5)	57	6 (10,5)	3,95 (1,76; 8,87)	0,0009	3,22 (2,20; 6,02)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	28 (43,1)	57	9 (15,8)	2,73 (1,41; 5,29)	0,0029	3,66 (2,35; 8,35)

Tabela 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	23 (41,1)	57	6 (10,5)	3,90 (1,72; 8,85)	0,0011	3,27 (2,19; 6,50)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	31 (55,4)	57	9 (15,8)	3,51 (1,84; 6,68)	0,0001	2,53 (1,80; 4,26)

Tabela 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	121	50 (41,3)	57	6 (10,5)	3,93 (1,79; 8,62)	0,0007	3,25 (2,34; 5,28)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	121	59 (48,8)	57	9 (15,8)	3,09 (1,65; 5,78)	0,0004	3,03 (2,18; 5,01)

5.1.5.2 Golimumab

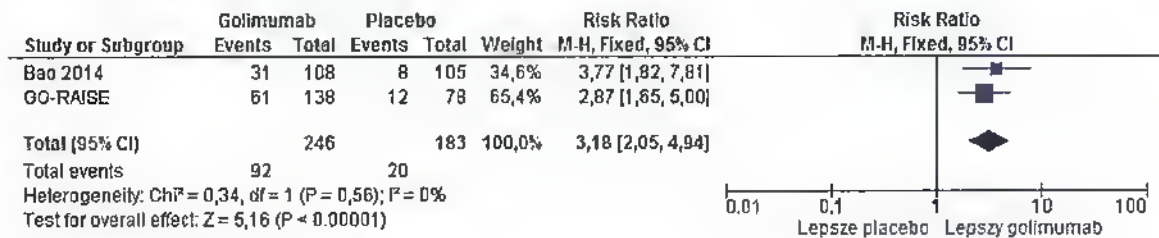
Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12. lub 14. tygodniu (w przypadku GO-RAISE) badania w grupie leczonych golimumabem jest ponad 3-krotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=3,18 [95% CI: 2,05, 4,94], p<0,001).

Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. lub 14. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE*	138	61 (44,2)	78	12 (15,4)	2,87 (1,65; 5,00)	0,0002	3,47 (2,48; 5,78)
Bao 2014**	108	31 (28,7)	105	8 (7,6)	3,77 (1,82; 7,81)	0,0004	4,74 (3,22; 8,96)
Metaanaliza (fixed model)					3,18 (2,05, 4,94)	<0,001	4,10 (3,13; 5,94)

* 14 tydzień; ** dane odczytane z wykresu.

Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. lub 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.



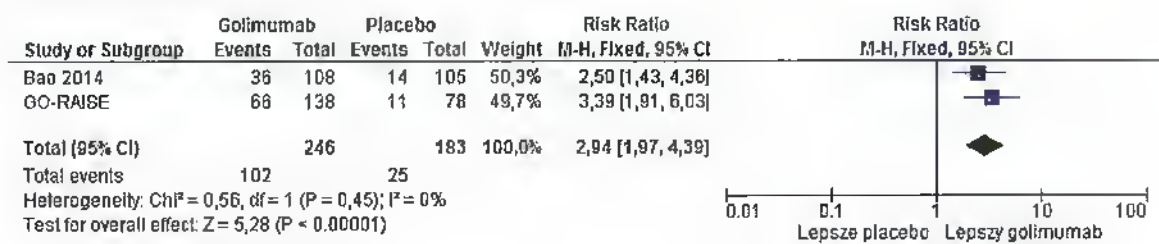
Metaanaliza wyników trzech badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych golimumabem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,94 [95% CI: 1,97, 4,39], p<0,001).

Tabela 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
GO-RAISE	138	66 (47,8)	78	11 (14,1)	3,39 (1,91; 6,03)	<0,0001	2,97 (2,22; 4,47)
Bao 2014*	108	36 (33,3)	105	14 (13,3)	2,50 (1,43; 4,36)	0,0012	5,00 (3,22;11,13)
Metaanaliza (fixed model)					2,94 (1,97, 4,39)	<0,001	3,73 (2,49; 7,50)

* dane odczytane z wykresu.

Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.



5.1.5.3 Adalimumab

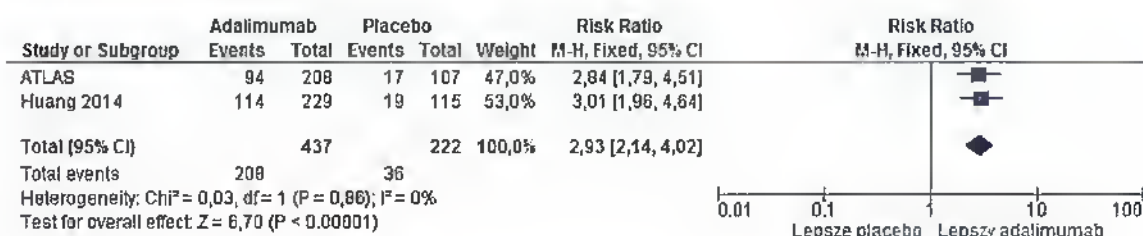
Metaanaliza wyników badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest ponad 2,5-

krotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymujących placebo (RR=2,93 [95% CI: 2,14, 4,02], p<0,001).

Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	94 (45,2)	107	17 (15,9)	2,84 (1,79; 4,51)	<0,0001	3,41 (2,57; 5,10)
Huang 2013	229	114 (49,8)	115	19 (16,5)	3,01 (1,96; 4,64)	<0,0001	3,01 (2,35; 4,19)
Metaanaliza (fixed model)					2,93 (2,14, 4,02)	<0,001	3,19 (2,63; 4,06)

Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



Ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 24. tygodniu badania w grupie leczonych adalimumabem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,83 [95% CI: 1,75; 4,57], p<0,0001).

Tabela 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ATLAS	208	88 (42,3)	107	16 (15,0)	2,83 (1,75; 4,57)	<0,0001	3,66 (2,71; 5,61)

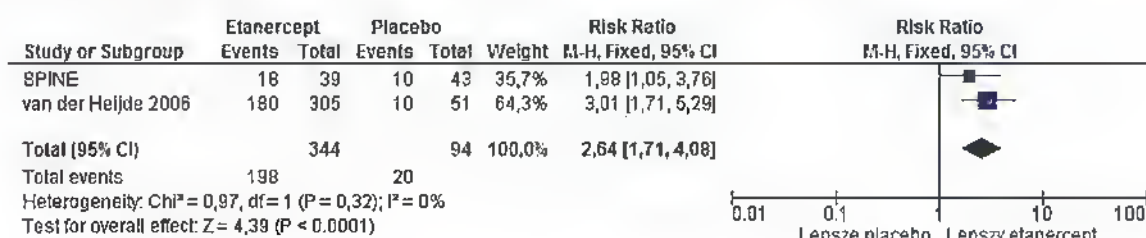
5.1.5.4 Etanercept

Metaanaliza wyników poszczególnych badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu badania w grupie leczonych etanerceptem jest ponad 2,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=2,64 [95% CI: 1,71, 4,08], $p < 0,001$).

Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
van der Heijde 2006	305	180 (59,0)	51	10 (19,6)	3,01 (1,71; 5,29)	0,0001	2,54 (1,94; 3,68)
SPINE	39	18 (46,2)	43	10 (23,3)	1,98 (1,05; 3,76)	0,0358	4,37 (2,33; 35,82)
Metaanaliza (fixed model)					2,64 (1,71, 4,08)	<0,001	3,02 (2,04; 5,77)

Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



5.1.5.5 Infliksymab

Ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest ponad 8,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=8,75 [95% CI: 2,19; 35,03], $p = 0,0022$).

Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Braun 2002*	34	17 (50,0)	35	2 (5,7)	8,75 (2,19; 35,03)	0,0022	2,26 (1,59; 3,88)

* dane odczytane z wykresu.

Ryzyko względne uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 24. tygodniu leczenia w grupie leczonych infliksymabem jest ponad 4,5-krotnie wyższe w porównaniu do grupy placebo (RR=4,90 [95% CI: 2,51; 9,58], $p < 0,0001$).

Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
ASSERT	201	101 (50,2)	78	8 (10,3)	4,90 (2,51; 9,58)	<0,0001	2,50 (2,01; 3,30)

5.1.5.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem etanerceptem lub infliksimabem skuteczność leków w zakresie odpowiedzi BASDAI50 była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

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

Tabela 51. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź BASDAI50 w 12-14 tyg.	3,95 (1,76; 8,87)	3,17 (2,04; 4,93)	2,93 (2,14; 4,02)	2,51 (1,64; 3,83)	8,75 (2,19; 35,03)	1,25 (0,50; 3,13)	1,35 (0,57; 3,21)	1,57 (0,63; 3,92)	0,45 (0,09; 2,25)
Odpowiedź BASDAI50 w 24 tyg.	2,73 (1,41; 5,29)	2,90 (1,94; 4,32)	2,83 (1,75; 4,57)	-	4,90 (2,51; 9,58)	0,94 (0,43; 2,04)	0,96 (0,43; 2,18)	-	0,56 (0,22; 1,43)

Tabela 52. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź BASDAI50 w 12-14 tyg.	3,90 (1,72; 8,85)	3,17 (2,04; 4,93)	2,93 (2,14; 4,02)	2,51 (1,64; 3,83)	8,75 (2,19; 35,03)	1,23 (0,49; 3,12)	1,33 (0,55; 3,20)	1,55 (0,62; 3,91)	0,45 (0,09; 2,23)
Odpowiedź BASDAI50 w 24 tyg.	3,51 (1,84; 6,68)	2,90 (1,94; 4,32)	2,83 (1,75; 4,57)	-	4,90 (2,51; 9,58)	1,21 (0,57; 2,59)	1,24 (0,56; 2,77)	-	0,72 (0,28; 1,81)

Tabela 53. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Odpowiedź BASDAI50 w 12-14 tyg.	3,93 (1,79; 8,62)	3,17 (2,04; 4,93)	2,93 (2,14; 4,02)	2,51 (1,64; 3,83)	8,75 (2,19; 35,03)	1,24 (0,50; 3,05)	1,34 (0,58; 3,13)	1,57 (0,64; 3,82)	0,45 (0,09; 2,21)
Odpowiedź BASDAI50 w 24 tyg.	3,09 (1,65; 5,78)	2,90 (1,94; 4,32)	2,83 (1,75; 4,57)	-	4,90 (2,51; 9,58)	1,07 (0,51; 2,24)	1,09 (0,50; 2,40)	-	0,63 (0,25; 1,58)

5.1.6 Ocena aktywności choroby – BASDAI

BASDAI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Nie wszystkie badania były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.6.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,50 (95%CI: -2,37; -0,63), $p<0,001$ i MD=-1,90 (95%CI: -3,00; -0,80), $p<0,001$.

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,40 (95% CI: -2,21; -0,59), $p<0,001$ i MD=-1,90 (95% CI: -3,00; -0,80), $p<0,001$.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 54. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-2,5	bd	57	-1,0	bd	-1,50 (-2,37; -0,63)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$.

Tabela 55. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		

RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-2,4	bd	57	-1,0	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

5.1.6.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych certolizumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Różnica między grupami wynosiła odpowiednio 0,8 oraz 1,0 pkt.

Tabela 56. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
GO-RAISE – 12 tyg.	138	-1,4	bd	78	-0,6	bd	-0,8	-
GO-RAISE – 24 tyg.	138	-1,4	bd	78	-0,4	bd	-1,0	-

W badaniu Tam 2014 zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w 24. tygodniu było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych golimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,31 [95%CI: -1,98; -0,64), p<0,001.

Tabela 57. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu, badanie Tam 2014 – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Tam 2014	20	-1,82	1,64	21	-0,66	1,24	-1,16 (-2,05; -0,27)	0,011

5.1.6.3 Adalimumab

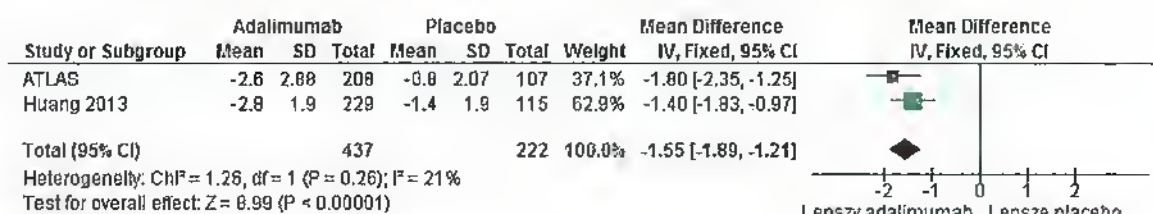
Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI raportowano w badaniu Hu 2012, Huang 2013 i ATLAS. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian lub wartości p w badaniu Hu 2012, włączenie tego badania do metaanalizy było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 zmniejszenie aktywności choroby w 12. tygodniu oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: -1,6 pkt.). Metaanaliza wyników badania ATLAS i Huang 2013 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-1,55 (95%CI: -1,89; -1,21), p<0,001.

Tabela 58. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	-1,80 (-2,35; -1,25)	<0,001
Hu 2012	26	-3,6	bd	20	-2,0	bd	-1,6	-
Huang 2013	229	-2,8	1,9	115	-1,4	1,9	-1,40 (-1,83; -0,97)	<0,001
Metaanaliza (fixed model), WMD (95%CI)							-1,55 (-1,89; -1,21)	<0,001

Rysunek 17. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS zmniejszenie aktywności choroby w 24. tygodniu oceniane w skali BASDAI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-1,80 (95%CI: -2,35; -1,25), p<0,001.

Tabela 59. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-2,6	2,88	107	-0,8	2,07	-1,80 (-2,35; -1,25)	<0,001

5.1.6.4 Etanercept

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-100) w 12. tygodniu raportowano w badaniach Calin 2004, SPINE i van der Heijde 2006. Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-10) w 12. tygodniu raportowano w badaniu Barkham 2010. W celu ujednoczenia wyników dane przeliczono do wartości VAS 0-10. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian w większości badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe.

We wszystkich badaniach zmniejszenie aktywności choroby w 12. tygodniu oceniane w skali BASDAI było większe w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie chorych otrzymujących placebo.

Tabela 60. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Barkham 2010	20	-1,97	bd	20	-0,1	bd	-1,87	-
Calin 2004	45	-2,72	bd	39	-0,85	bd	-1,87	-
SPINE	39	-2,60	2,0	43	-1,4	2,0	-1,20 (-2,07; -0,33)	0,007
van der Heijde 2006	305	-3,3	bd	51	-1,4	bd	-1,90	-

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI (0-100) w 24. tygodniu raportowano w badaniu Davis 2003. Zaobserwowano większą poprawę w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali BASDAI w grupie chorych leczonych etanerceptem niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (średnia różnica między grupami: -19,1 pkt.).

Tabela 61. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Davis 2003	138	-23,6	bd	139	-4,5	bd	-19,1	-

5.1.6.5 Infliksymab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASDAI raportowano w badaniach ASSERT, Braun 2002 i Marzo-Ortega 2005, z tym że w badaniu ASSERT wyniki raportowano w postaci mediany. Metaanaliza wyników badania Braun 2002 i Marzo-Ortega 2005

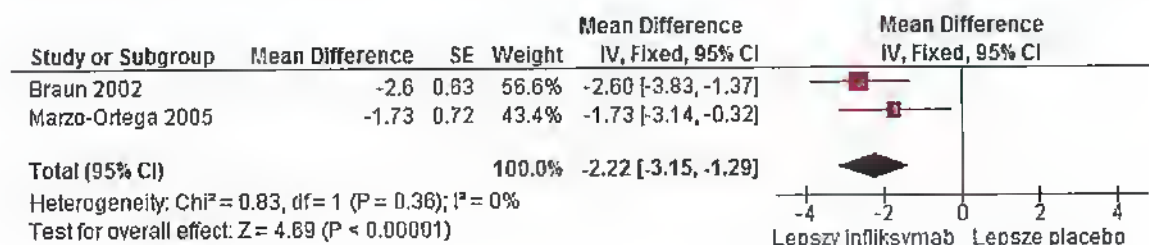
wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie aktywności choroby oceniane w skali BASDAI w grupie chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-2,22 (95%CI: -3,15; -1,29), $p < 0,0001$.

Tabela 62. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	34	-3,2	bd	35	-0,6	bd	-2,60 (-3,83; -1,37)	<0,0001*
Marzo-Ortega 2005	28	-3,11	2,23	14	-1,38	2,11	-1,73 (-3,14; -0,32)	0,02
Metaanaliza (fixed model), WMD (95%CI)							-2,22 (-3,15; -1,29)	<0,0001

*dane z publikacji Braun 2002, do obliczeń MD przyjęto wartość $p = 0,0001$.

Rysunek 18. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – infliksymab vs placebo – metaanaliza.



5.1.6.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższych tabelach.

BASDAI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Nie wszystkie badania były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 63. Zmiana wyniku w skali BASDAI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,50 (-2,37; -0,63)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,06 (-0,89; 1,01)	-0,30 (-1,53; 0,93)	0,72 (-0,55; 1,99)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-0,74 (-2,15; 0,67)	-0,10 (-1,33; 1,13)	-	-

Tabela 64. Zmiana wyniku w skali BASDAI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASDAI w 12 tyg.	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,16 (-0,73; 1,05)	-0,2 (-1,39; 0,99)	0,82 (-0,41; 2,05)
Ocena w skali BASDAI w 24 tyg.	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-0,74 (-2,15; 0,67)	-0,1 (-1,33; 1,13)	-	-

5.1.7 Ocena ruchomości – BASMI

BASMI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.7.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. Różnica między grupami w 12. tygodniu wynosiła odpowiednio -0,4 pkt. W 24. tygodniu zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,30 (95%CI: -3,00; -0,80), $p < 0,001$.

W przypadku porównania dla dawki certolizumabu 400 mg, odnotowano różnicę pomiędzy grupami wynoszącą -0,10 w 12. tygodniu i -0,30 w 24. tygodniu. Ze względu na brak raportowania odchylenia standardowego lub wartości p dla porównania, określenie poziomu istotności statystycznej różnicy oraz przedziału ufności nie było możliwe.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-0,6	bd	57	-0,2	bd	-0,40	-
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-0,6	bd	57	-0,3	bd	-0,30 [-0,60; -0,003]	<0,05*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,05$.

Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-0,3	bd	57	-0,2	bd	-0,10	-
RAPID-axSpA – 24 tyg.	56	-0,6	bd	57	-0,3	bd	-0,30	-

5.1.7.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE ocena wykonana w 14., jak i w 24. tygodniu badania nie wykazała redukcji zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w porównaniu do grupy placebo. W badaniu Tam 2014 ocena wykonana w 24. tygodniu badania nie wykazała redukcji zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) w grupie otrzymujących golimumab w porównaniu do grupy placebo. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartylowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych golimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,23 (95%CI: -0,45; -0,01), p=0,04.

Tabela 67. Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (IQR)	N	mediana (IQR)		
GO-RAISE – 14 tyg.	138	0,0 (-1,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns
GO-RAISE – 24 tyg.	138	0,0 (-1,0; 0,0)	78	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns
Tam 2014 – 24 tyg.	20	-1,0 (-2,0; 0,0)	21	0,0 (-1,0; 0,0)	-	ns
Bao 2014 – 14 tyg.	108	-0,42 (0,91)*	105	-0,19 (0,72)*	-0,23 (-0,45; -0,01)	0,04

*średnia (SD).

5.1.7.3 Adalimumab

Zmianę oceny aktywności choroby w skali BASMI (0-10) raportowano w badaniu ATLAS, Huang 2013 i M03-606. Brak podanych odchyleń standardowych dla zmian w badaniu

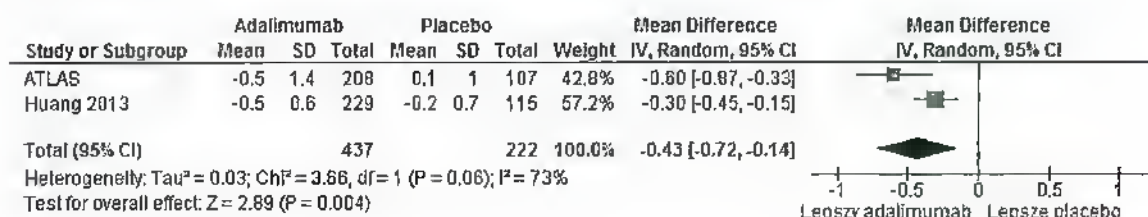
M03-606 uniemożliwia syntezę ilościową danych i włączenie tego badania do metaanalizy.

W badaniu M03-606 zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI w 12. tygodniu było większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo (różnica między grupami: -0,4 pkt.). Metaanaliza wyników badania ATLAS i Huang 2013 wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-0,43 (95%CI: -0,72; -0,14), p=0,004. Ze względu na istotną heterogeniczność (I²=73%, p=0,06) przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*).

Tabela 68. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-0,5	1,4	107	0,1	1,0	-0,60 (-0,87; -0,33)	<0,001
Huang 2013	229	-0,5	0,6	115	-0,2	0,7	-0,30 (-0,45; -0,15)	<0,001
M03-606	38	-0,3	bd	44	0,1	bd	-0,40	-
Metaanaliza (random model), WMD (95%CI)							-0,43 (-0,72; -0,14)	0,004

Rysunek 19. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w 24. tygodniu oceniane w skali BASMI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,60 (95%CI: -0,62; -0,58), p<0,001.

Tabela 69. Zmiana wyniku w skali BASMI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-0,6	0,1	107	0,0	0,1	-0,60 (-0,62; -0,58)	<0,001

5.1.7.4 Etanercept

Dane dotyczące zmiany ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) dostępne są jedynie dla badania SPINE. Ocena wykonana w 12. tygodniu badania wykazała istotnie większą redukcję zaburzeń ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w grupie leczonych etanerceptem w porównaniu do placebo, MD=-0,37 (95%CI: -0,65; -0,09), p=0,01.

Tabela 70. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
SPINE	39	-0,57	0,65	43	-0,20	0,65	-0,37 (-0,65; -0,09)	0,01

5.1.7.5 Infliksymab

Zmianę oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (0-10) w 12. tygodniu raportowano w badaniu Braun 2002. Wynik tego badania wskazuje na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI w grupie chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-0,90 (95%CI: -1,45; -0,35), p=0,0023.

Tabela 71. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	34	-0,8	bd	35	0,1	bd	-0,90 (-1,45; -0,35)	0,0023*

*dane z publikacji Braun 2002, wykorzystane do obliczeń MD.

5.1.7.6 Porównanie pośrednie

Ze względu na sposób prezentacji danych dla certolizumabu pegol w 12. tygodniu (brak parametru SD lub p) w badaniu RAPID-axSpA, przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego było niemożliwe.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol 200 mg z adalimumabem zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku dawki certolizumabu pegol 400 mg nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na sposób prezentacji wyników (średnia różnica bez parametrów zmienności).

BASMI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 72. Zmiana wyniku w skali BASMI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASMI w 12 tyg.	-0,40	-0,23 (-0,45; -0,01)	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
Ocena w skali BASMI w 24 tyg.	-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	0,30 (0,0008; 0,60)	-	-

Tabela 73. Zmiana wyniku w skali BASMI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASMI w 12 tyg.	-0,10	-0,23 (-0,45; -0,01)	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
Ocena w skali BASMI w 24 tyg.	-0,30	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	-	-	-

5.1.8 Ocena sprawności fizycznej – BASFI

BASFI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

5.1.8.1 Certolizumab pegol

W badaniu RAPID-axSpA zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych certolizumabem 200 mg niż w grupie chorych otrzymujących placebo, zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu: odpowiednio MD=-1,10 (95%CI: -2,19; -0,01), p<0,05 i MD=-1,70 (95%CI: -2,69; -0,71), p<0,001.

Podobnie, odnotowano istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w przypadku chorych leczonych certolizumabem 400 mg w odniesieniu do przyjmujących placebo, wynik odpowiednio w 12. i 24. tygodniu – MD=-1,10 (95% CI: -2,19; -0,01), p<0,05 i MD=-1,70 (95% CI: -2,69; -0,71), p<0,001.

Ze względu na brak raportowania parametrów zmienności w postaci odchylenia standardowego, z dostępnych danych nie można było wyprowadzić wartości średniej różnicy dla porównania certolizumabu w obu dawkach łącznie (200 + 400 mg) z placebo.

Tabela 74. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	65	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	65	-2,4	bd	57	-0,7	bd	-1,70 (-2,69; -0,71)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,05 i p=0,001.

Tabela 75. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.

Badanie	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*

RAPID-axSpA – 56 -2,3 bd 57 -0,7 bd -1,60 (-2,53; -0,67) <0,001*
24 tyg.

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,05$ i $p=0,001$.

5.1.8.2 Golimumab

W badaniu GO-RAISE dostępne są dane dotyczące oceny sprawności fizycznej, opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI (VAS 0-10). Ocena wykonana w 14. i 24. tygodniu badania wykazała istotnie większą poprawę sprawności fizycznej w grupie otrzymujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo. Rodzaj dostępnych danych (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwia oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla prezentowanych danych. Zgodnie z Pavy 2005⁴² wśród pacjentów przyjmujących golimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

W badaniu Bao 2014 w 14. tygodniu oraz w badaniu Tam 2014 w 24. tygodniu zmniejszenie oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI nie było istotnie statystycznie większe w grupie chorych leczonych golimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo.

Tabela 76. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.

Badanie	Golimumab		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	mediana (IQR)	N	mediana (IQR)		
GO-RAISE – 14 tyg.	138	-1,4 (-3,1; -0,1)	78	0,1 (-1,1; 1,1)	-	<0,001
GO-RAISE – 24 tyg.	138	-1,6 (-3,4; 0,0)	78	0,4 (-1,1; 1,3)	-	<0,001
Tam 2014 – 24 tyg.	20	-1,27 (2,49)*	21	1,73 (7,20)*	-3,00 (-6,27; 0,27)	ns
Bao 2014 – 14 tyg.	108	-0,26 (2,57)*	105	0,11 (2,10)*	-0,37 (-1,00; 0,26)	ns

*średnia (SD).

5.1.8.3 Adalimumab

Dane dotyczące oceny sprawności fizycznej opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI dostępne są dla badania ATLAS i Huang 2013 (VAS 0-100) oraz dla badania M03-606 i Hu 2012 (VAS 0-10). Na potrzeby metaanalizy dane przeliczono do wartości VAS 0-10. Ze względu na brak podanych odchyłeń standardowych dla zmian lub wartości p w badaniu Hu 2012, włączenie tego badania do metaanalizy było niemożliwe.

W badaniu Hu 2012 poprawa sprawności fizycznej w 12. tygodniu oceniana w skali BASFI była większa w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych

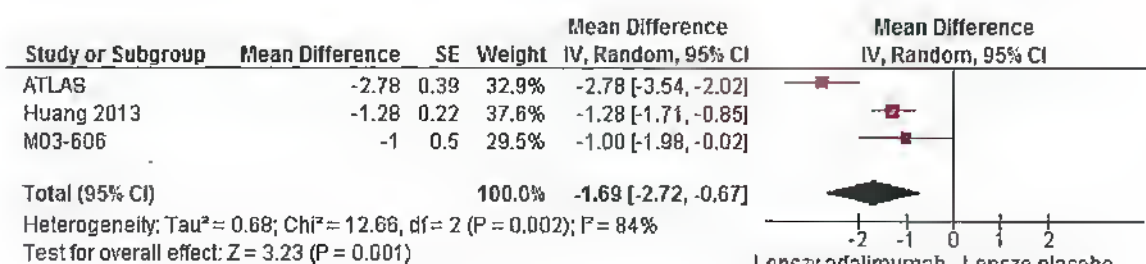
otrzymujących placebo (różnica między grupami: -0,9 pkt.). Metaanaliza wyników pozostałych badań wskazuje na istotnie statystycznie większą poprawę sprawności fizycznej ocenianą w skali BASFI w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-1,69 (95%CI: -2,72; -0,67), p=0,001. Ze względu na istotną heterogeniczność ($I^2=84\%$, p=0,002) przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (*random effects model*).

Zgodnie z Pavy 2005⁴² wśród pacjentów przyjmujących adalimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Tabela 77. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-3,58	4,04	107	-0,80	0,41	-2,78 (-3,54; -2,02)	<0,001
Hu 2012	26	-1,9	bd	20	-1,0	bd	-0,9	-
Huang 2013	229	-1,75	2,02	115	-0,47	1,64	-1,28 (-1,71; -0,85)	<0,001
M03-606	38	-1,3	bd	44	-0,3	bd	-1,00 (-1,98; -0,02)	<0,05
Metaanaliza (random model), WMD (95%CI)							-1,69 (-2,72; -0,67)	0,001

Rysunek 20. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.



W badaniu ATLAS poprawa sprawności fizycznej oceniana w skali BASFI w 24. tygodniu była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych adalimumabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: MD=-2,92 (95%CI: -3,00; -2,84), p<0,001. Wśród pacjentów przyjmujących adalimumab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie, zgodnie z Pavy 2005.⁴²

Tabela 78. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.

Badanie	Adalimumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ATLAS	208	-3,77	0,3	107	-0,85	0,42	-2,92 (-3,00; -2,84)	<0,001

5.1.8.4 Etanercept

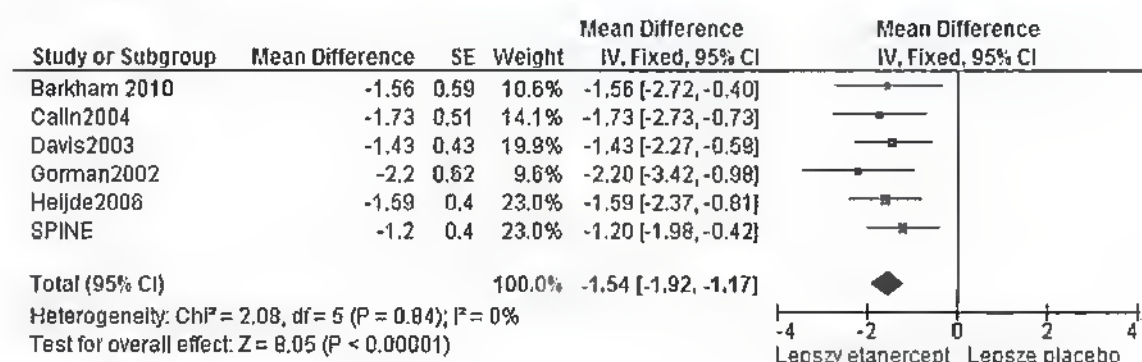
Dane dotyczące oceny sprawności fizycznej opisywanej jako zmiana wyniku w skali BASFI (VAS 0-10 lub 0-100) dostępne są dla badań: Barkham 2008, Calin 2004, Heijde 2006, Davis 2003 i SPINE (12. tydzień badania), oraz Gorman 2002 (16. tydzień badania). Ocena w 12.-16. tygodniu badania wykazała istotnie większą poprawę sprawności fizycznej w grupie leczonych etanerceptem w porównaniu do placebo. Metaanaliza danych wykazała (dane przeliczone dla VAS 0-10), że leczenie etanerceptem powoduje istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI.

Zgodnie z Pavy 2005⁴² we wszystkich badaniach wśród pacjentów przyjmujących etanercept zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie. Ponadto pacjenci przyjmujący placebo w badaniach SPINE i Heijde 2006 uzyskali istotną klinicznie poprawę wyniku BASFI.

Tabela 79. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – etanercept vs placebo.

Badanie	Etanercept		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
Barkham 2008	20	-1,35	20	0,21	-1,56 (-0,72; -0,40)	0,012
Calin 2004	45	-2,06	39	-0,33	-1,73 (-2,73; -0,73)	<0,001
Davis 2003	138	-1,71	139	-0,28	-1,43 (-2,27; -0,59)	<0,001
Gorman 2002	20	-2,3	20	-0,1	-2,20 (-3,42; -0,98)	<0,001
Heijde 2006	305	-2,68	51	-1,09	-1,59 (-2,39; -0,80)	<0,001
SPINE	39	-2,2	43	-1,0	-1,20 (-1,98; -0,42)	0,004
Metaanaliza (fixed effect), WMD (95%CI)					-1,54 (-1,92; -1,17)	<0,001

Rysunek 21. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.



5.1.8.5 Infliksymab

Zmianę oceny sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI w 12. tygodniu raportowano w badaniu Braun 2002. Wyniki badania Braun 2002 wskazują na istotnie statystycznie większe zmniejszenie oceny sprawności fizycznej ocenianej w skali BASFI w grupie chorych leczonych infliksymabem niż w grupie chorych otrzymujących placebo: WMD=-2,10 (95%CI: -3,10; -1,10), p<0,0001.

Zgodnie z Pavy 2005⁴² w obu badaniach wśród pacjentów przyjmujących infliksymab zmiana wyniku BASFI była istotna klinicznie.

Tabela 80. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.

Badanie	Infliksymab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Braun 2002	34	-2,1	bd	35	0,0	bd	-2,10 (-3,10; -1,10)	<0,0001*

*dane z publikacji Braun 2002 wykorzystane do obliczeń MD.

5.1.8.6 Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych porównaniach pośrednich porównujących certolizumab pegol 200 mg z oraz 400 mg golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem skuteczność leków w zakresie zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI w 12. tygodniu była porównywalna. Wyniki poszczególnych porównań pośrednich przedstawiono w poniższej tabeli.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym certolizumab pegol 200 mg oraz certolizumab pegol 400 mg z adalimumabem zmiana oceny sprawności fizycznej w

skali BASFI w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol w każdej z analizowanych dawek.

BASMI był drugorzędowym parametrem oceny skuteczności w większości badań. Badania nie były zaprojektowane, aby wykazać istotne różnice w zakresie tego parametru. Wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

Tabela 81. Zmiana wyniku w skali BASFI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-0,73 (-1,99; 0,53)	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-1,70 (-2,69; -0,71)	-3,00 (-6,27; 0,27)	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	1,30 (-2,12; 4,72)	1,22 (0,23; 2,21)	-	-

Tabela 82. Zmiana wyniku w skali BASFI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (WMD 95%CI)					Porównanie pośrednie (WMD 95%CI)			
	Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
Ocena w skali BASFI w 12 tyg.	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-0,73 (-1,99; 0,53)	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
Ocena w skali BASFI w 24 tyg.	-1,60 (-2,53; -0,67)	-3,00 (-6,27; 0,27)	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	1,40 (-2,00; 4,80)	1,32 (0,39; 2,25)	-	-

5.2 Bezpieczeństwo leczenia

W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, analizę bezpieczeństwa certolizumabu pegol przeprowadzono łącznie w obu subpopulacjach. Ze względu na brak badań dla przyjętych w analizie komparatorów, w których populację docelową stanowili pacjenci z ZZSK i nr-axSpA, odstąpiono od analizy porównawczej (porównanie pośrednie) w zakresie bezpieczeństwa leczenia.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-axSpA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa 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.

Profil bezpieczeństwa certolizumabu w axSpA – badanie RAPID-axSpA

W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów, którzy losowo zostali przydzieleni do grupy eksperymentalnej i grupy kontrolnej i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku: CZP (certolizumab) lub PBO (placebo).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa dotyczą następujących okresów, które zostały przedstawione poniżej:

- tydzień 24 z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej, obejmujący 16 tydzień z podwójnie ślełą próbą, i placebo w grupie kontrolnej;
- tydzień 96, obie fazy badania łącznie tj. fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy badania z zaślepieniem dawki leku oraz otwartej fazy badania.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w następujących populacjach:

- u pacjentów randomizowanych do grupy CZP 200 mg Q2W (otrzymujących CZP 200 mg od tygodnia 0),
- u pacjentów randomizowanych do grupy CZP 400 mg Q4W (otrzymujących CZP 400 mg od tygodnia 0),
- u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę CZP.

Są dostępne ograniczone informacje dla publikowanych badań porównawczych. Dane dotyczące bezpieczeństwa są przedstawione na podstawie analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT, ang. *intent to treat*) w opublikowanych badaniach porównawczych, z wyjątkiem badania GO-RAISE, które również obejmuje zdarzenia niepożądane u pacjentów którzy skorzystali opcji „early escape” (tylko dla populacji z ZZSK). Ze względu na brak informacji publicznych dotyczących bezpieczeństwa dla badań porównawczych, dokonano tylko porównania pacjentów naiwnych.

5.2.1 Faza badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej

Faza badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej obejmowała okres od tygodnia 0 do 24. tygodnia.

Ze względów etycznych wymaganych przez EMA i przez protokół RAPID-axSpA, pacjenci z ramienia PBO, którzy nie osiągnęli odpowiedzi klinicznej (ASAS20) w tygodniu 14. i 16., zostali przeniesieni do grupy otrzymującej CZP. W 16. tygodniu 56 pacjentów z grupy otrzymującej PBO zostało przydzielonych losowo do grupy otrzymującej CZP 200 mg Q2W (27 chorych) lub CZP 400 mg Q4W (29 pacjentów), aż do końca fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (tydzień 24). Dlatego grupa pacjentów otrzymujących PBO została zmniejszona do 56 pacjentów, począwszy od 18. Tygodnia, a grupa przyjmująca CZP została zwiększona o liczbę tych pacjentów.

Grupa otrzymująca CZP składa się z pacjentów stosujących CZP 200 mg Q2W lub CZP 400 mg Q4W od tygodnia 0 i pacjentów, którzy przenieśli się z grupy PBO w 16. tygodniu (z powodu braku skuteczności) lub zostali ponownie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej CZP w tygodniu 24. (po zakończeniu fazy badania z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej). Dla bezpieczeństwa danych przedstawionych dla grupy PBO, ekspozycja na placebo kończy się z datą pierwszego wstrzyknięcia CZP pacjentom, którzy zostali przeniesieni z grupy PBO do grupy CZP. Dlatego najbardziej istotne jest porównanie bezpieczeństwa w tygodniu 16., gdzie liczba pacjentów oraz czas trwania narażenia jest podobna w 3 grupach (pacjenci randomizowani do grupy CZP 200, CZP 400, bądź do grupy placebo). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tygodniu 16. zostały przedstawione poniżej, z zastrzeżeniem, że taki krótki czas leczenia ogranicza możliwość obserwowania niektórych najbardziej znaczących zdarzeń niepożądanych, w

tym nowotworów złośliwych i gruźlicy, ze względu na patofizjologiczny rozwój tych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia.

Częstość występowania ogólnych zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. TEAE) do 16. tygodnia była podobna pomiędzy grupą leczoną CZP a grupą otrzymującą PBO. Wskaźnik TEAE w grupie CZP vs grupa PBO był bliski 1 co wskazuje, że nie było różnic w częstości występowania TEAE między grupami (patrz tabele poniżej).

Tabela 83. Badanie RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs do tygodnia 16. w fazie badania z podwójnie ślepią próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją „early escape”).

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP 200 mg Q2W + 400 mg Q4W N=218
ogólny czas ekspozycji na lek w pacjentolatach	32,5	35,0	33,1	68,1
TEAE, N(%)	62 (57,9)	75 (67,6)	65 (60,7)	140 (64,2)
IR/100 PY	323,9	382,8	349,3	366,5
różnica PBO, %†	-	9,6	2,8	6,3
wskaźnik CZP vs PBO (95% CI)†	-	1,17 (0,95; 1,43)	1,05 (0,84; 1,31)	1,11 (0,92; 1,34)

Źródło: AS001 Wk16 Post-hoc Table 8.1.1.1, 8.1.1.2, 8.1.1.3

CI – przedział ufności; CZP – certolizumab pegol; IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PBO – placebo; PY – liczba pacjentolat; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

†Obliczono w oparciu o proporcje częstości występowania; n odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

Tabela 84. Badanie RAPID-axSpA – TEAEs do tygodnia 16. w fazie badania z podwójnie ślepią próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją „early escape”).

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP 200 mg Q2W + 400 mg Q4W N=218
Ogólny czas ekspozycji na lek (pacjentolata)	32,5	35,0	33,1	68,1
TEAE, N(%)	62 (57,9)	75 (67,6)	65 (60,7)	140 (64,2)
IR/100 PY	323,9	382,8	349,3	366,5
Łagodne, N(%)	47 (43,9)	57 (51,4)	54 (50,5)	111 (50,9)
IR/100 PY	208,7	246,5	245,0	245,8
Umiarkowane, N(%)	34 (31,8)	41 (36,9)	36 (33,6)	77 (35,3)
IR/100 PY	128,7	149,5	142,7	146,2
Ciężkie, N(%)	7 (6,5)	2 (1,8)	2 (1,9)	4 (1,8)
IR/100 PY	22,5	5,8	6,1	5,9
TEAE związane z lekiem, N(%)	18 (16,8)	33 (29,7)	29 (27,1)	62 (28,4)
IR/100 PY	61,8	116,5	109,9	113,3
Poważne TEAE, N(%)	5 (4,7)	2 (1,8)	6 (5,6)	8 (3,7)
IR/100 PY	15,7	5,8	18,7	12,0
Przerwanie leczenia związane z TEAE, N(%)	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (3,7)	6 (2,8)
IR/100 PY	6,2	5,8	12,3	8,9

Certolizumab pegol w terapii zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP 200 mg Q2W + 400 mg Q4W N=218
IR/100 PY				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%) IR/100 PY	0	0	0	0

Źródło: AS001 Wk16 Post-hoc Table 8.1.1.1

CZP – certolizumab pegol; IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PBO – placebo; PY – liczba pacjentolat; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs do 16. tygodnia leczenia zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) były infekcje i zakażenia a częstość ich występowania była podobna pomiędzy grupą CZP i grupą PBO (patrz poniższe tabele).

Tabela 85. RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. *Preferred Term, PT*) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP do 16. tygodnia w 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W + 400 mg Q4W N=218
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	68,1
Choroby oczu, N (%)	4 (3,7)	8 (3,7)
IR/100 PY	12,5	12,0
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%)	15 (14,0)	27 (12,4)
IR/100 PY	50,4	43,5
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%)	8 (7,5)	25 (11,5)
IR/100 PY	26,0	40,0
Infekcje i zakażenia, N (%)	23 (21,5)	68 (31,2)
IR/100 PY	79,8	120,3
Zapalenie nosogardła, N (%)	7 (6,5)	16 (7,3)
IR/100 PY	22,3	24,6
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%)	1 (0,9)	9 (4,1)
IR/100 PY	3,1	13,5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%)	5 (4,7)	13 (6,0)
IR/100 PY	15,9	19,9
Badania diagnostyczne, N (%)	6 (5,6)	25 (11,5)
IR/100 PY	19,1	39,6
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%)	2 (1,9)	8 (3,7)
IR/100 PY	6,3	12,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%)	3 (2,8)	8 (3,7)
IR/100 PY	9,4	12,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, N (%)	18 (16,8)	16 (7,3)
IR/100 PY	61,7	24,5
Zaburzenia układu nerwowego, N (%)	10 (9,3)	22 (10,1)
IR/100 PY	32,6	34,1

Tabela 89. RAPID-axSpA – poważne infekcje i zakażenia (SOC) do 16. tygodnia 24-tygodniowej fazy badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.

SOC	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP 200 mg Q2W + 400 mg Q4W N=218
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	32,5	35,0	33,1	68,1
Poważne infekcje i zakażenia, N(%)	0	1 (0,9)	0	1 (0,5)
IR/100 PY	-	2,9	-	1,5
Różnica PBO, % [†]	-	0,9	-	0,5
Wskaźnik CZP vs PBO (95% CI) [†]	-	NC	-	NC

Źródło: AS001 Wk16 Post-hoc Table 8.1.2.1, 8.1.2.2, 8.1.2.3

CI – przedział ufności; CZP – certolizumab pegol; IR – częstość występowania (ang. incidence rate); NC – nie możliwe do obliczenia (ang. not calculable); PBO – placebo; PY – liczba pacjentolat; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; SOC – klasyfikacja układów i narządów; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia. [†]Obliczono w oparciu o proporcje częstości występowania; n odnosi się do liczby pacjentów, którzy doświadczyli danego zdarzenia.

Łącznie 274 pacjentów było narażonych na co najmniej jedną dawkę CZP podczas fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej (od początku do 24. tygodnia). Całkowita ekspozycja pacjenta na lek CZP wynosiła 108,8 pacjentolat do 24. tygodnia (patrz poniższa tabela).

Tabela 90. Narażenie pacjenta na lek CZP do 24. tygodnia badania RAPID-axSpA.

	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	Wszyscy pacjenci leczenia CZP [*] N=274
Czas ekspozycji (w pacjentolatach)	51,2	48,7	108,8
Czas ekspozycji w szerszym zakresie (tygodnie) ^a			
SD	23,7 (1,3)	23,8 (2,5)	20,6 (6,5)
Średni	24,0	24,0	24,0
Min.-max.	16-26	10-31	7-31

Źródło: AS001 Wk24 Post-hoc Table 8.1.1; AS001 Wk24 CSR Table 11-1

CZP – certolizumab pegol; PBO – placebo; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; SD – odchylenie standardowe.

^{*}W tym dane pacjentów, którzy przeszli z grupy PBO do CZP.

^aEkspozycja w szerszym zakresie = Data ostatniej iniekcji – data pierwszej iniekcji + 70 dni.

Podsumowanie TEAE w badaniu RAPID-axSpA do 24. tygodnia przedstawiono w poniższych tabelach. Należy zauważyć, iż częstość występowania TEAE, TEAE związanych z lekiem i poważnych TEAE była porównywalna w grupie CZP i PBO. Nie

zaraportowano zgonów podczas 24 tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.

Tabela 91. Badanie RAPID-axSpA – ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24-tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CZP* N=274
Czas ekspozycji (pacjentołata)	38,9	51,2	48,7	108,8
TEAE, N(%)	67 (62,6)	85 (76,6)	80 (74,8)	193 (70,4)
Łagodne, N(%)	52 (48,6)	65 (58,6)	64 (59,8)	154 (56,2)
Umiarkowane, N(%)	36 (33,6)	46 (41,4)	43 (40,2)	99 (36,1)
Ciężkie, N(%)	7 (6,5)	4 (3,6)	3 (2,8)	10 (3,6)
TEAE związane z lekiem, N(%)	22 (20,6)	41 (36,9)	36 (33,6)	91 (33,2)
Poważne TEAE, N(%)	5 (4,7)	4 (3,6)	7 (6,5)	13 (4,7)
Przerwanie leczenia związane z TEAE, N(%)	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (3,7)	6 (2,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%)	0	0	0	0

Źródła: Landewe 2014; dane dla wszystkich pacjentów leczonych CZP wzięto z AS001 Wk24 CSR Table 11-2; całkowitą ekspozycję wzięto z AS001 Wk24 Post-hoc Table 8.1.1.

CZP – certolizumab pegol; PBO – placebo; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

*W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dawce 200 mg Q2W, CZP w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. tygodniu.

Tabela 92. Badanie RAPID-axSpA – ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24-tygodniowego badania z podwójnie ślepią próbą (skorygowane o czas ekspozycji).

	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CZP* N=274
Czas ekspozycji (pacjentolata)	38,9	51,2	48,7	108,8
TEAE, N(%)	67 (62,6) 313,0	85 (76,6) 351,8	80 (74,8) 341,5	193 (70,4) 362,2
Łagodne, N(%)	52 (48,6) 203,8	65 (58,6) 212,4	64 (59,8) 222,2	154 (56,2) 234,3
Umiarkowane, N(%)	36 (33,6) 117,8	46 (41,4) 123,0	43 (40,2) 123,4	99 (36,1) 123,8
Ciężkie, N(%)	7 (6,5) 18,7	4 (3,6) 7,9	3 (2,8) 6,2	10 (3,6) 9,3
TEAE związane z lekiem, N(%)	22 (20,6) 64,7	41 (36,9) 104,5	36 (33,6) 95,9	91 (33,2) 108,2
Poważne TEAE, N(%)	5 (4,7) 13,2	4 (3,6) 8,0	7 (6,5) 14,9	13 (4,7) 12,3
Przerwanie leczenia związane z TEAE, N(%)	2 (1,9) 5,2	2 (1,8) 3,9	4 (3,7) 8,3	6 (2,2) 5,6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%) IR/100 PY	0	0	0	0

Źródło: AS001 Wk24 Post-hoc Table 8.1.1.

CZP – certolizumab pegol; PBO – placebo; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

*W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dawce 200 mg Q2W, CZP w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. tygodniu.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE we wszystkich grupach CZP do 24 tygodnia (zgodnie z klasyfikacją SOC) były zakażenia i infekcje (34,7% w grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP vs 23,4% w grupie PBO), a następnie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (odpowiednio 14,6% vs 13,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (13,9% vs 14,0%) i badania diagnostyczne (13,5% vs 6,5%).

Tabela 93. RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. *Preferred Term*, PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP w 24-tyg. badaniu z podwójnie ślepią próbą i placebo w grupie kontrolnej.

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CZP* N=274
Czas ekspozycji (pacjentolat)	38,9	51,2	48,7	108,8
Zaburzenia krwi i układu chłonnego, N (%) IR/100 PY	5 (4,7) 13,2	5 (4,5) 10,0	5 (4,7) 10,6	11 (4,0) 10,4
Choroby oczu, N (%) IR/100 PY	5 (4,7) 13,1	6 (5,4) 12,1	5 (4,7) 10,5	13 (4,7) 12,3

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	PBO N=107	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	Wszyscy pacjenci leczeni CZP* N=274
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, N (%)	15 (14,0)	15 (13,5)	15 (14,0)	38 (13,9)
IR/100 PY	42,2	32,6	34,0	38,6
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%)	8 (7,5)	17 (15,3)	11 (10,3)	34 (12,4)
IR/100 PY	21,7	37,2	24,5	34,4
Infekcje i zakażenia, N (%)	25 (23,4)	43 (38,7)	41 (38,3)	95 (34,7)
IR/100 PY	75,5	107,9	109,3	111,5
Zapalenie nosogardła, N (%)	7 (6,5)	11 (9,9)	11 (10,3)	24 (8,8)
IR/100 PY	18,8	22,4	24,2	23,3
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%)	3 (2,8)	6 (5,4)	4 (3,7)	11 (4,0)
IR/100 PY	7,8	12,1	8,4	10,4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%)	7 (6,5)	10 (9,0)	6 (5,6)	16 (5,8)
IR/100 PY	18,6	20,9	12,8	15,4
Badania diagnostyczne, N (%)	7 (6,5)	19 (17,1)	16 (15,0)	37 (13,5)
IR/100 PY	18,8	41,7	35,5	37,3
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%)	2 (1,9)	7 (6,3)	6 (5,6)	14 (5,1)
IR/100 PY	5,3	14,3	12,6	13,3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%)	3 (2,8)	6 (5,4)	5 (4,7)	12 (4,4)
IR/100 PY	7,9	12,1	10,6	11,4
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej, N (%)	21 (19,6)	12 (10,8)	7 (6,5)	22 (8,0)
IR/100 PY	61,1	25,1	15,1	21,3
Zaburzenia układu nerwowego, N (%)	12 (11,2)	12 (10,8)	14 (13,1)	28 (10,2)
IR/100 PY	33,1	25,3	31,0	27,7
Bóle głowy, N (%)	7 (6,5)	7 (6,3)	9 (8,4)	17 (6,2)
IR/100 PY	18,9	14,2	19,3	16,3
Zaburzenia psychiczne, N (%)	5 (4,7)	4 (3,6)	7 (6,5)	11 (4,0)
IR/100 PY	13,2	8,0	15,1	10,4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%)	6 (5,6)	14 (12,6)	5 (4,7)	19 (6,9)
IR/100 PY	15,9	29,5	10,6	18,3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%)	14 (13,1)	17 (15,3)	16 (15,0)	40 (14,6)
IR/100 PY	39,1	36,6	36,5	40,5
Wysypka, N (%)	2 (1,9)	3 (2,7)	4 (3,7)	12 (4,4)
IR/100 PY	5,2	5,9	8,4	11,2
Zaburzenia naczyń, N (%)	6 (5,6)	4 (3,6)	5 (4,7)	14 (5,1)
IR/100 PY	16,0	8,0	10,6	13,2

Źródło: AS001 Wk24 Final Table 8.17.1; AS001 Wk24 Post-hoc Table 8.2.1.1, 8.2.1.2

CZP – certolizumab pegol; IR – częstość występowania (ang. incidence rate); PBO – placebo; PY – liczba pacjentolat; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

*W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dawce 200 mg Q2W, CZP w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. tygodniu.

#Wszystkie wartości laboratoryjne, dla których dostępne były normalne zakresy, zostały sklasyfikowane jako niskie, normalne i wysokie według odpowiadających im norm. Wartości niemieszczące się w granicach normy zostały sklasyfikowane jako wysokie lub niskie. Wyraźnie nieprawidłowe wartości w ramach każdej kolejnej wizyty zostały zdefiniowane jako wartości laboratoryjne stopnia 3 lub 4 według RCTC.

5.2.2 Długoterminowe bezpieczeństwo - badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz badanie otwarte z zaślepieniem dawki leku od początku do 96. tygodnia

Podczas obu faz badania łącznie – faza badania z podwójnie ślepą próbą i placebo w grupie kontrolnej (0-24. tydzień), z zaślepieniem dawki (24.-48. tydzień) oraz fazy otwartego badania (48. do 96. tydzień), częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88,6% (patrz tabele poniżej). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13,0%) i TEAE prowadzące do trwałego zakończenia leczenia wystąpiły u 35 chorych (11,1%). Nie zaraportowano zgonów.

Do 24. tygodnia, ekspozycja na CZP była 2,8 razy większa niż na PBO, a średni czas trwania ekspozycji również był wyższy, jako że jest to najbardziej odpowiedni wskaźnik w krótszych okresach leczenia. W dłuższej perspektywie, w przypadku gdy jest bardziej prawdopodobne, że zdarzenia niepożądane wystąpią u poszczególnych pacjentów więcej niż raz, stosowanie wskaźnika ER jest bardziej odpowiednie, ponieważ uwzględnia całkowity czas ekspozycji na lek. ER jest zatem opisany w sekcji długoterminowego bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa CZP we wskazaniu ZZSK przez 96 tygodni był zgodny z profilem bezpieczeństwa wcześniej zaraportowanym w badaniu RAPID-axSpA, bez nowych sygnałów związanych ze zwiększoną ekspozycją na lek.

Tabela 94. RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki – do 96 tygodnia).

	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP łącznie ^a N=315
Czas ekspozycji (pacjentolata)	183,5	175,3	485,7
TEAEs, N (%)	104 (93,7)	92 (86,0)	279 (88,6)
	376,5	352,5	360,3
Łagodne, N (%)	89 (80,2)	78 (72,9)	236 (74,9)
	225,0	240,7	228,3
Umiarkowane, N (%)	69 (62,2)	62 (57,9)	187 (59,4)
	145,5	104,4	122,9
Ciężkie, N (%)	8 (7,2)	9 (8,4)	31 (9,8)
	6,0	7,4	9,1
TEAE związane z lekiem, N (%)	56 (50,5)	52 (48,6)	148 (47,0)
	121,0	77,0	94,3
Poważne TEAE, N (%)	13 (11,7)	14 (13,1)	41 (13,0)
	8,2	9,1	10,9
TEAE prowadzące do przerwania leczenia (%)	11 (9,9)	10 (9,3)	35 (11,1)
	8,7	6,3	8,6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, N (%)	0	0	0
IR/100 PY			

Źródła: AS001 Wk96 Post-hoc Table 8.1.1. Podkreśleniem wskazano dane raportowane w publikacji Sieper et al. Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2).

CZP – certolizumab pegol; PBO – placebo; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

*W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dawce 200 mg Q2W, CZP w dawce 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. lub 24. tygodniu badania.

Tabela 95. RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. *Preferred Term, PT*) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia).

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP łącznie ^a N=315
Czas ekspozycji (pacjentolat)	183,5	175,3	485,7
Zaburzenia krwi i układu chłonnego, N (%)	6 (5,4)	6 (5,6)	16 (5,1)
IR/100 PY	4,4	4,6	4,1
Zaburzenia serca, N (%)	3 (2,7)	7 (6,5)	14 (4,4)
ER/100 PY	1,6	4,0	2,9
Zaburzenia ucha i błędnika, N (%)	4 (3,6)	4 (3,7)	10 (3,2)
ER/100 PY	2,2	2,3	2,1
Choroby oczu, N (%)	14 (12,6)	17 (15,9)	40 (12,7)
ER/100 PY	8,2	12,5	9,7
Zapalenie naczyń i naczyń, N (%)	5 (4,5)	4 (3,7)	13 (4,1)
ER/100 PY	2,7	2,3	2,7
Zaburzenia żołądka i jelit, N (%)	23 (20,7)	30 (28,0)	72 (22,9)
ER/100 PY	38,1	35,9	34,6
Biegunka, N (%)	3 (2,7)	12 (11,2)	18 (5,7)
ER/100 PY	2,7	8,6	5,1
Zaburzenia ogólne i związane z podaniem leku, N (%)	22 (19,8)	18 (16,8)	59 (18,7)
ER/100 PY	39,8	19,4	27,6
Zaburzenia układu immunologicznego, N (%)	4 (3,6)	9 (8,4)	15 (4,8)
ER/100 PY	2,7	5,7	3,5
Alergia sezonowa, N (%)	3 (2,7)	5 (4,7)	10 (3,2)
ER/100 PY	1,6	3,4	2,3
Infekcje i zakażenia, N (%)	69 (62,2)	70 (65,4)	196 (62,2)
ER/100 PY	NA	NA	NA
Opryszczka wargowa, N (%)	6 (5,4)	4 (3,7)	10 (3,2)
ER/100 PY	8,2	2,9	4,1
Grypa, N (%)	5 (4,5)	5 (4,7)	11 (3,5)
ER/100 PY	2,7	3,4	2,5
Zapalenie oskrzeli, N (%)	9 (8,1)	5 (4,7)	23 (7,3)
ER/100 PY	4,9	2,9	4,7
Zapalenie nosogardła, N (%)	20 (18,0)	24 (22,4)	59 (18,7)
ER/100 PY	19,6	20,0	18,7
Zakażenie górnych dróg oddechowych, N (%)	16 (14,4)	15 (14,0)	40 (12,7)
ER/100 PY	12,0	13,1	12,1
Zapalenie gardła, N (%)	8 (7,2)	6 (5,6)	21 (6,7)
ER/100 PY	5,4	4,0	5,1
Zapalenie zatok, N (%)	8 (7,2)	3 (2,8)	14 (4,4)
ER/100 PY	4,9	2,3	3,7

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP łącznie ^a N=315
Nieżyt nosa, N (%)	7 (6,3)	4 (3,7)	13 (4,1)
ER/100 PY	4,4	2,9	3,1
Zapalenie migdałków, N (%)	4 (3,6)	5 (4,7)	11 (3,5)
ER/100 PY	2,2	2,9	2,5
Zakażenia układu moczowego, N (%)	4 (3,6)	4 (3,7)	14 (4,4)
ER/100 PY	3,3	2,9	3,9
Zakażenia wirusowe, N (%)	5 (4,5)	4 (3,7)	12 (3,8)
ER/100 PY	3,3	2,3	2,7
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, N (%)	21 (18,9)	19 (17,8)	55 (17,5)
ER/100 PY	18,0	15,4	17,5
Stłuczenie, N (%)	5 (4,5)	6 (5,6)	14 (4,4)
ER/100 PY	3,8	4,0	3,9
Badania diagnostyczne, N (%)	31 (27,9)	26 (24,3)	77 (24,4)
ER/100 PY	NA	NA	NA
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, N (%)	8 (7,2)	2 (1,9)	14 (4,4)
ER/100 PY	4,9	1,1	3,1
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, N (%)	4 (3,6)	4 (3,7)	12 (3,8)
ER/100 PY	2,2	2,3	2,5
Tuberkulinowy test pozytywny, N(%)	6 (5,4)	5 (4,7)	15 (4,8)
ER/100 PY	NA	NA	NA
Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, N (%)	9 (8,1)	9 (8,4)	23 (7,3)
ER/100 PY	6,0	6,3	5,6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, N (%)	8 (7,2)	7 (6,5)	24 (7,6)
ER/100 PY	6,5	5,1	6,4
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łątecznej, N (%)	34 (30,6)	31 (29,0)	88 (27,9)
ER/100 PY	37,6	29,7	36,0
Bóle stawów, N (%)	9 (8,1)	6 (5,6)	21 (6,7)
ER/100 PY	9,8	4,0	7,4
Ból pleców, N (%)	5 (4,5)	8 (7,5)	17 (5,4)
ER/100 PY	3,3	6,8	4,5
Ból szyi, N (%)	4 (3,6)	4 (3,7)	10 (3,2)
ER/100 PY	2,2	2,3	2,3
Zapalenie stawów kręgosłupa, N (%)	4 (3,6)	4 (3,7)	14 (4,4)
ER/100 PY	3,8	2,3	3,7
Zaburzenia układu nerwowego, N (%)	23 (20,7)	23 (21,5)	58 (18,4)
ER/100 PY	18,0	17,7	17,5
Ból głowy, N (%)	11 (9,9)	12 (11,2)	28 (8,9)
ER/100 PY	7,6	7,4	7,4
Zaburzenia psychiczne, N (%)	7 (6,3)	8 (7,5)	22 (7,0)
ER/100 PY	4,4	7,4	6,0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych, N (%)	5 (4,5)	9 (8,4)	20 (6,3)
ER/100 PY	2,7	5,1	4,3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, N (%)	3 (2,7)	11 (10,3)	16 (5,1)
ER/100 PY	1,6	6,3	3,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, N (%)	22 (19,8)	17 (15,9)	49 (15,6)
ER/100 PY	22,9	15,4	16,7

Klasyfikacja układów i narządów Zalecane terminy	CZP 200 mg Q2W N=111	CZP 400 mg Q4W N=107	CZP łącznie ^a N=315
Kaszel, N (%)	9 (8,1)	5 (4,7)	17 (5,4)
ER/100 PY	5,4	2,9	3,7
Ból gardła, N (%)	8 (7,2)	4 (3,7)	13 (4,1)
ER/100 PY	4,9	2,3	2,9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, N (%)	29 (26,1)	29 (27,1)	83 (26,3)
ER/100 PY	20,7	26,8	25,9
Wysypka, N (%)	3 (2,7)	9 (8,4)	19 (6,0)
ER/100 PY	1,6	5,7	5,1
Zaburzenia naczyniowe, N (%)	10 (9,0)	9 (8,4)	30 (9,5)
ER/100 PY	7,1	5,7	8,4
Nadciśnienie, N (%)	9 (8,1)	5 (4,7)	23 (7,3)
ER/100 PY	5,4	2,9	5,8

Źródła: AS001 Wk96 Final Table 8.2.1; AS001 Wk96 Post-hoc Table 8.2.1.1.

CZP – certolizumab pegol; ER – częstość zdarzeń (ang. event rate); NA – niedostępne; PBO – placebo; PY – liczba pacjentolat; Q2W – co 2 tygodnie; Q4W – co 4 tygodnie; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

^aW grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dwie 200 mg Q2W, CZP w dwie 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo w 16. lub 24. tygodniu badania.

5.2.3 Zdarzenia niepożądane do 96. tygodnia

5.2.3.1 Infekcje

Wskaźnik infekcji u populacji pacjentów w badaniu RAPID-axSpA jest zgodny z innymi terapiami przy zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa.

Do 16. tygodnia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i PBO w grupie kontrolnej, częstotliwość występowania infekcji była podobna we wszystkich grupach CZP i PBO (31,2% vs 21,5%, odpowiednio) i był 1 przypadek ciężkiego zakażenia (w grupie CZP 200 mg).

Grupa pacjentów otrzymująca CZP w 24. tygodniu została powiększona o liczbę pacjentów którzy w ramach opcji „early escape” zostali przeniesieni z ramienia placebo do ramienia CZP w 16. Tygodniu, bądź w 24. tygodniu. Podczas badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej do 24. tygodnia, całkowita częstotliwość występowania infekcji była wyższa w grupie pacjentów leczonych CZP niż w grupie PBO (34,7% CZP vs 23,4% PBO). Podczas trwającej 24 tygodnie fazy badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej nie zgłoszono występowania zakażeń oportunistycznych ani przypadków gruźlicy.

Po uwzględnieniu fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia), wskaźnik ER dla poważnych infekcji w obu fazach badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej i badania otwartego z zaślepioną dawką był 2,7/100 PY. Najczęstszymi poważnymi infekcjami było: zapalenie płuc gdzie zgłoszono 3 przypadki tej infekcji.

Zastosowano dodatkowe badania w tygodniu 48. i 96., które miały wykluczyć potencjalne zakażenia gruźlicze u pacjentów z ujemnym skórnym odczynem tuberkulinowym (test PPD; określanym jako średnica <5 mm) w momencie rozpoczęcia badania. Ponieważ wykonywanie skórnego testu tuberkulinowego może mieć wpływ na wyniki testów skórnym wykonywanym w terminie późniejszym, badacze zostali poinstruowani, aby przeprowadzić jeszcze dodatkowe badania (np. alternatywne testy przeciwko gruźlicy, badanie radiologiczne klatki piersiowej, konsultacja z ekspertem) w przypadkach zmiany wyniku skórnego odczynu tuberkulinowego. Każdy pacjent, u którego doszło do zmiany w wyniku testu tuberkulinowego był wycofywany z badania niezależnie od braku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy co zostało potwierdzone dodatkowymi badaniami. W okresie 24 tygodni trwania podwójnie zaślepionego badania z próbą kontrolną placebo nie odnotowano przypadków gruźlicy. Podczas fazy badania z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo oraz fazy badania, w której zaślepią była dawka leku, zaobserwowano 14 przypadków, w którym doszło do zmiany wyniku testu tuberkulinowego oraz 2 dodatkowe przypadki z utajoną lub czynną gruźlicą bez zmiany wyniku testu tuberkulinowego. Oba przypadki zostały zgłoszone jako działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE). Aktywna lub utajona gruźlica została wykluczona w 10 przypadkach dzięki dodatkowym badaniami; 7 pacjentów zostało wycofanych z badania, a 3 pacjentów dalej uczestniczyło w badaniu bez wystąpienia objawów przedmiotowych zakażenia prątkiem gruźlicy. Zgłoszono 3 przypadki podejrzenia zakażenia prątkiem gruźlicy, a jeden z nich miał miejsce w Argentynie podczas fazy badania, w której zaślepią była tylko dawka leku.

5.2.3.2 Nowotwory złośliwe

Podczas fazy badania nie zgłoszono wystąpienia nowotworów u pacjentów.

5.2.3.3 Zgony

Podczas fazy badania nie zgłoszono wystąpienia zgonów.

5.2.3.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania leku

Najczęstszymi TEAE prowadzącymi do trwałego przerwania podawania leku podczas badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej do 24. tygodnia były zgodnie z SOC infekcje i zakażenia (2 przypadki; 0,7% dla wszystkich grup CZP vs 0 PBO).

Do tygodnia 96. skumulowana częstotliwość występowania TEAE we wszystkich grupach CZP, które prowadzą do trwałego przerwania podawania leku wynosiła 11,1%. Najczęstsze TEAE dla wszystkich grup CZP prowadzące do trwałego przerwania

podawania leku do 96. tygodnia były infekcje i zarażenia pasożytnicze, z 5,4% pacjentów przerywających leczenie (włączając pacjentów z pozytywnym PDD opisanym powyżej).

5.2.4 Podsumowanie

Najbardziej istotne jest porównanie bezpieczeństwa w tygodniu 16., gdzie liczba pacjentów oraz czas trwania ekspozycji jest porównywalna pomiędzy grupą leczoną CZP i PBO. W 16. tygodniu częstotliwość występowania ogólnych TEAE była porównywalna we wszystkich grupach. Częstotliwość występowania infekcji i zakażeń była niewiele większa w grupie pacjentów leczonych CZP w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dla wszystkich innych zdarzeń liczba poszczególnych zdarzeń była zbyt mała, aby umożliwić jakiegokolwiek znaczące porównanie.

Do 24. tygodnia, ekspozycja na lek CZP była 2,8 razy większa niż na PBO, a średni czas trwania ekspozycji był również wyższy, dlatego też zaraportowano wskaźnik IR dla zdarzeń niepożądanych do 24. tygodnia.

Częstotliwość występowania ogólnych TEAE w badaniu RAPID- axSpA w 24. tygodniu stanowiła 70,4% (IR: 362,2/100 PY) dla wszystkich grup CZP i 62,6% (IR: 313,0/100 PY) w grupie PBO, a całkowita częstotliwość występowania wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych stanowiła 4,7% (IR: 12,3/100 PY) i 4,7% (IR: 13,2/100 PY), odpowiednio. TEAE były w większości łagodne (56,2% [IR: 234,3/100 PY]) dla wszystkich grup CZP vs 48,6% [IR: 203,8/100 PY] dla PBO) lub umiarkowane (36,1% [IR: 123,8/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 33,6% [IR: 117,8/100 PY] dla PBO) i ogólnie uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem.

Najczęstszymi zakaźnymi TEAE w 24. tygodniu było zapalenie nosogardła (8,8% [IR: 23,3/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 6,5% [IR: 18,8/100 PY] dla PBO). Najczęstszym niezakaźnym TEAE w 24. tygodniu był ból głowy (6,2% [16,3/100 PY] we wszystkich grupach CZP vs 6,5% [IR: 18,9/100 PY] dla PBO).

Kilka poważnych TEAE odnotowano w 24. tygodniu (4,7% [IR: 12,3/100 PY] we wszystkich grupach CZP vs 4,7% [IR: 13,2/100 PY] dla PBO). Najczęstszymi poważnymi TEAE były infekcje (1,1% [IR: 2,8/100 PY] dla wszystkich grup CZP vs 0 dla PBO).

Częstotliwość przerwania leczenia z powodu TEAE była niska w 24. tygodniu, a częstotliwość występowania TEAE w grupie przyjmującej CZP była zgodna ze znanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zapalnymi chorobami stawów otrzymującymi leczenie inhibitorami (np. nadwrażliwości i infekcje). Nie wystąpiły przypadki zakażeń oportunistycznych (w tym gruźlicy) w 24. tygodniu.

Przy dłuższym horyzoncie czasowym leczenia, gdy jest bardziej prawdopodobne że zdarzenia niepożądane wystąpią u pacjenta więcej niż jeden raz, zgłoszono wskaźnik ER, który uwzględnia pełen czas ekspozycji i wszystkie działania niepożądane.

Do tygodnia 96. częstotliwość występowania ogólnych TEAE wynosiła 88,6% (ER: 360,3/100 PY) i poważne działania niepożądane wystąpiły u 41 chorych (13,0%; ER: 10,9/100 PY), włączając jeden przypadek zakażenia gruźlicy zareportowany podczas obserwacji do 96. tygodnia. Nie zgłoszono przypadków zgonów czy nowotworów złośliwych podczas 96. tygodni leczenia CZP.

Profil bezpieczeństwa CZP u pacjentów z ZZSK przez okres 96 tygodni był porównywalny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym przy krótszym horyzoncie leczenia i w innych wskazaniach. Nie zaobserwowano również nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowaniem CZP w innych wskazaniach przez okres 96 tygodni.

Ze względu na brak opublikowanych danych specyficznych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA analizę bezpieczeństwa dla terapii certolizumabem pegol przeprowadzono łącznie w obu tych populacjach. Jednocześnie, ze względu na brak badań dla komparatorów przyjętych w niniejszej analizie, w których populację docelową stanowili pacjenci z ZZSK i nr-axSpA, odstąpiono od analizy porównawczej w zakresie bezpieczeństwa leczenia.

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,
- ciężkich 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 danym działaniem niepożądany analiza wykazała, że w porównaniu do placebo:

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie była statystycznie istotnie wyższa dla certolizumabu w dawce 200 mg i 200 mg+400 mg oraz porównywalna dla certolizumabu w dawce 400 mg;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania ciężkich 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 statystycznie istotnie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji ogółem była statystycznie istotnie wyższa we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania poważnych infekcji była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg);
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych była porównywalna we wszystkich analizowanych grupach certolizumabu (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg).

Mając na uwadze wyżej wymienione ograniczenia przedstawionej analizy bezpieczeństwa, obserwuje się wyższą częstość działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji, ale jednocześnie brak większego ryzyka poważnych działań niepożądanych i poważnych infekcji. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo zestawiono w aneksie 13.

6 Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa

Przedmiotowa ocena wychodzi poza randomizowane badania celem przedstawienia szerszego profilu bezpieczeństwa CZP i pozostałych komparatorów.

6.1 Metody

Poszerzona analiza profilu bezpieczeństwa została przygotowana w oparciu o dodatkowe źródła informacji.

Są dostępne badania kliniczne o szerszym zasięgu niż badania przedstawione w poprzednich rozdziałach (rozdział 5.2). Są również dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa, w których zestawiono szerszą pulę pacjentów narażonych na działanie leku, włączając pacjentów z RZS. Główne wnioski zostały zawarte w rozszerzonej analizie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa uzyskane z fazy badania RAPID-axSpA z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (do 24. tygodnia) i z fazy badania otwartego z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia). Szersza ocena opiera się również na ostatnim raporcie PSUR dla leku Cimzia (6 maj 2013). Dodatkowo zostały wykorzystane następujące źródła:

- publikowana literatura medyczna, dla identyfikacji przeglądu systematycznego lub metaanalizy przedstawiającej wyniki dotyczące bezpieczeństwa;
- ChPL dla leku Cimzia i innych komparatorów;
- przegląd stron internetowych.

6.2 Wyniki

6.2.1 Szerszy program badań klinicznych dla CZP

Ponieważ program ZZSK składa się z pojedynczego badania 3. fazy, dlatego też jest wspierane danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z szerszego programu dla RZS i można dokonać porównań pomiędzy danymi bezpieczeństwa dla CZP w ZZSK i RZS. Mimo, iż są to dwie różne choroby, można przyjąć, iż sposób działania inhibitorów TNF w odniesieniu do efektów i działań niepożądanych jest odpowiednio porównywalny we wszystkich wskazaniach skorygowany o wiek i płeć. Istnieją pewne cechy choroby i leczenia wspólne zarówno dla RZS i ZZSK, które wpływają na profil bezpieczeństwa w populacji docelowej, takie jak wrastający stopień niepełnosprawności, pozastawowe objawy choroby oraz nakładające się działania niepożądane związane z równoczesnym stosowaniem innych leków. Wspomagające dane dotyczące bezpieczeństwa CZP są dostarczone ze zbiorczych 14 badań dla RZS (12 ukończonych badań i 2 trwające badania z datą odcięcia 30 listopad 2011), które obejmują 4 049 pacjentów i 9 277 pacjentolat (PY). Wyniki zostały opublikowane w Bykerk, et al. 2013 (Bykerk VP, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1–8).

W porównaniu z populacją pacjentów z axSpA, pacjenci z RZS są starsi (53 lata vs 48 lat) i głównie są to kobiety (80% vs 55%). Do badania RAPID-axSpA byli kwalifikowani pacjenci, którzy stosowali wcześniej LMPCh. Natomiast takiego wymagania nie było dla badań dla RZS.

W badaniach dla CZP we wskazaniu RZS, profil bezpieczeństwa CZP był zgodny z oczekiwaniami dla terapii inhibitorami TNF. Było więcej TEAE w grupach leczonych CZP w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich grupach Cimzi w porównaniu do placebo była podobna. W badaniu dla wskazania RZS najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym były infekcje. Podsumowując częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zgodna z oczekiwaniami dla populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF.

Porównanie TEAE z badania dla RZS (wszystkie grupy CZP w badaniu z placebo w grupie kontrolnej) zostało przedstawione poniżej.

Tabela 96. Porównanie TEAE z badania RAPID-axSpA i programu badania klinicznego dla RZS.

N (%)	Badania PC dla RZS		axSpA – badanie RAPID-axSpA	
	PBO N=1137	CZP łącznie* N=2965	PBO N=107	CZP łącznie** N=274
Czas ekspozycji (pacjentolata)	373	1302	38,9	108,8
Średni czas ekspozycji	110 dni	152 dni	19,0 tyg.	20,6 tyg.
TEAE	713 (62,7)	2048 (69,1)	67 (62,6)	193 (70,4)
Łagodne	530 (46,6)	1620 (54,6)	52 (48,6)	154 (56,2)
Umiarkowane	384 (33,8)	1120 (37,8)	36 (33,6)	99 (36,1)
Ciężkie	93 (8,2)	256 (8,6)	7 (6,5)	10 (3,6)
Poważne AE	61(5,4)	260 (8,8)	5 (4,7)	13 (4,7)
TEAE związane z lekiem	283 (24,9)	1009 (34,0)	22 (20,6)	91 (33,2)
TEAE prowadzące do wycofania z leczenia	31 (2,7)	131 (4,4)	2 (1,9)	6 (2,2)
TEAE prowadzące do zgonu	1 (0,1)	11 (0,4)	0	0

Źródła: Summary of Clinical Safety, Module 2.7.4, Table 5.4, p138; Table 11-2, p.218 (UCB Biosciences GmbH, 02 Oct 2012), Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials, 2013.

AE – zdarzenia niepożądane; CZP – certolizumab pegol; PBO – placebo; PC – kontrolowane placebo; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; TEAE – zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia.

*Tylko pacjenci randomizowani do grupy CZP (bez cross-over).

**W grupie wszystkich pacjentów leczonych CZP analizowano chorych leczonych CZP w dwadzie 200 mg Q2W, CZP w dwadzie 400 mg Q4W i pacjentów, którzy przeszli z grupy placebo.

Profil bezpieczeństwa uwzględniający ciężkie działania niepożądane w badaniu RAPID-axSpA i w badaniu dla RZS był porównywalny.

6.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa terapii certolizumabem należy podkreślić, że badanie RAPID-axSpA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa 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.

6.2.3 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 97. 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	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
	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
	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	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
	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
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	guzy narządów miękkich, 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 twardych (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 Merkeła	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana	nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
	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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	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	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
	toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny)	niezbyt często	rzadko	rzadko	niezbyt często	-
	reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	-	-	-	często	-
	zapalenia naczyń	niezbyt często	rzadko	niezbyt często	rzadko	niezbyt często
	zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	niezbyt często	często	często	-	często
Zaburzenia układu immunologicznego	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 posurowiczą	-	-	-	niezbyt często	-
	zespół aktywacji makrofagów, nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-	-	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	zaburzenia tarczycy	rzadko	niezbyt często	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	niezbyt często	niezbyt często	często	-	-
	i podwyższone stężenie glukozy we krwi	-	niezbyt często	często	-	-
	hemosyderoza	rzadko	-	-	-	-
	odwodnienie	-	-	często	-	-
Zaburzenia psychiczne	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	-
Zaburzenia nerwowego układu	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	często	często	często	bardzo często	-
	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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia oka	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 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	-	-	-
	podwójne widzenie	-	-	niezbyt często	-	-
	przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-	-	-	nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	niezbyt często	-	niezbyt często	-	-
	zawroty głowy pochodzenia obwodowego	niezbyt często	-	często	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia serca	głuchota	-	-	niezbyt często	-	-
	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	-
	zaostrenie zastoinowej niewydolności serca	-	-	-	-	rzadko
niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji	-	-	-	nieznana	-	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	często	często	często	często	-
	niedociśnienie	-	-	-	często	-
	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	-
	udar mózgu, stwardnienie tętnic, sinica marmurkowata, teleangiektazje	rzadko	-	-	-	-
	zaczernienie skóry	-	niezbyt często	często	często	-
	zwężenie naczyń tętniczych, tętniak aorty	-	-	niezbyt często	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	zjawisko Raynauda	rzadko	rzadko	-	-	-
	astma i objawy pokrewne	niezbyt często	często	często	-	-
	duszność	-	-	często	często	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
piersiowej i śródpiersia	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
	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	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego	niezbyt często	-	rzadko	niezbyt często	-
	suchość w jamie ustnej i gardłowej	niezbyt często	-	często	-	-
	odynofagia, wzmożona motoryka	rzadko	-	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
	dyspepsja	-	-	często	często	-
	zaparcia	-	niezbyt często	-	często	-
	refluks żołądkowo-przełykowy	-	niezbyt często	często	często	-
	zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	-	-	niezbyt często	niezbyt często	-
	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	często	często	bardzo często	często	rzadko
	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	często	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	stłuszczenie wątroby	-	-	niezbyt często	-	-
	reaktywacja zapalenia wątroby typu B, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	-	-	rzadko	rzadko	rzadko
	kamica żółciowa	rzadko	niezbyt często	niezbyt często	-	-
	żółtaczka	-	-	-	rzadko	-
	niewydolność wątroby	-	-	nieznana	nieznana	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	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	

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, czyraczność	-	-	-	rzadko	bardzo rzadko
	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	nieznana	nieznana	-
	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	niezbyt często	-	często	-	-
	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 nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu	niezbyt często	-	często	-	-
	zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	niezbyt często	rzadko	-	-	-
	zaburzenia nerek	-	rzadko	-	-	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	nefropatia (w tym zapalenie nerek)	rzadko	-	-	-	-
	oddawanie moczu w nocy	-	-	niezbyt często	-	-
	zakażenie układu moczowego	-	-	-	często	-
	odmiedniczkowe zapalenie nerek	-	-	-	niezbyt często	-
	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	niezbyt często	niezbyt często	-	-	-
	dysfunkcje pęciowe	rzadko	-	niezbyt często	-	-
	zapalenie pochwy	-	-	-	rzadko	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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	-

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Badania diagnostyczne	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	niezbyt często	-	-	często	-
	przetoki (o dowolnej lokalizacji)	rzadko	-	-	-	-
	zapalenie	-	-	niezbyt często	-	-
	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	-

Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania				
		Certolizumab	Golimumab	Adalimumab	Inflixymab	Etanercept
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	uszkodzenia skóry	niezbyt często	-	-	-	-
	zaburzenia gojenia	niezbyt często	-	często	-	-
	złamania kości	-	często	-	-	-

6.2.4 Trudności związane ze wskazaniami

Jeśli chodzi o ZZSK, w przypadku niektórych badań opublikowano tylko częściowe dane.

6.2.5 Uwagi metodologiczne

W opinii Millsa i wsp. (BMJ 2013;346) metaanaliza sieciowa umożliwia ujęcie i interpretację szerszego zakresu dowodów oraz zrozumienie względnych zalet ocenianych interwencji. Metaanaliza sieciowa ma przewagę nad klasyczną metaanalizą obejmującą porównania parami, ponieważ czerpie z dowodów pośrednich moc do uzyskania pewności co do wszystkich porównań leków i pozwala na porównawcze oszacowanie efektów, które nie zostały ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych porównujących interwencje bezpośrednio (w badaniach typu „head to head”). Metaanalizy sieciowe podlegają jednak pewnym ograniczeniom związanym z jakością badań objętych analizą. Słabe strony analizy sieciowej mogą się też ujawnić, jeśli podczas zbierania, analizowania i prezentowania danych pominięty zostanie którykolwiek z poniższych etapów:

- przeprowadzenie wyczerpującego przeglądu literatury,
- ocena złudzenia publikacyjnego (publication bias),
- ocena jakości publikacji,
- odpowiednie metody statystyczne do obliczenia wielkości efektu,
- uwzględnienie heterogeniczności pojęciowej i statystycznej.

Heterogeniczność pod względem podstawowego ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs) lub zdarzeń w postaci ciężkiego zakażenia (ang. *serious infection events*, SIEs) oraz liczby pacjentów przerywających udział w objętych analizą badaniach wynika z różnic, które dotyczą takich kwestii, jak:

- plan i punkty końcowe badania, jednocześnie stosowane leki (np. kortykosteroidy) oraz współwystępujące choroby, wiek i płeć;
- lokalizacja (lokalne standardy leczenia);
- ramy czasowe badania;
- sposób gromadzenia danych, zwłaszcza danych dotyczących bezpieczeństwa; sponsorzy różnie interpretują zasady dobrej praktyki klinicznej (ang. *good clinical practice*, GCP), gdy definiują SEA/SIE (np. UCB każde zakażenie oportunistyczne uznaje za ciężkie zdarzenie niepożądane, aby umożliwić optymalnie długi okres obserwacji zdarzenia przez dział monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii).

Nie można przeprowadzić rzetelnego porównania substancji aktywnych, ponieważ opublikowane dane nie zostały skorygowane o ekspozycję na leczenie. Nawet gdyby średni czas ekspozycji został podany, czas wystąpienia zdarzenia niepożądanego jest zależny również od czasu obserwacji. Dlatego w przypadku randomizowanych badań

klinicznych, które różnią się pod względem czasu trwania (oraz stosowania strategii przenoszenia pacjentów z grupy otrzymującej placebo do grupy otrzymującej substancję aktywną), do przeprowadzenia metodologicznie poprawnego porównania bezpieczeństwa należy zastosować dane z poziomu pacjenta.

Nie ma standardowej procedury zgłaszania nowotworów złośliwych; tego typu zdarzenia są klasyfikowane (kodowane) według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) razem z nowotworami łagodnymi i torbielami. W dostępnych publikacjach na ogół brakuje odpowiedniego opisu metody ich wyboru.

Definicje zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events, TEAEs*) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) na przestrzeni czasu uległy zmianie – na podstawie ograniczonej liczby publikacji nie można ustalić, jakich definicji używano w poszczególnych badaniach. Można jedynie ustalić, które definicje wykorzystano do przeanalizowania danych z badania RAPID-axSpA (RAPID-PsA). To jednak nie umożliwi porównania badań.

Na ogół dostępne publikacje nie zawierają pełnego zestawu tabel SOC do zgłaszania punktów końcowych oceny bezpieczeństwa ze względu na brak miejsca. Stosuje się pewne zasady zgłaszania i zgłaszane są częściowe wyniki. Jedną ze stosowanych zasad może być zgłaszanie zgodnie z klasyfikacją SOC z zastosowaniem terminów High Level Terms (HLT), jeśli wystąpiły co najmniej dwa zdarzenia lub wskaźnik częstości występowania był wyższy niż 0,5%. Jak wynika z naszego doświadczenia zasady te nie są opisywane we właściwy sposób i w rezultacie w porównaniach pojawiają się błędy.

W badaniach klinicznych oceniających stosowanie certolizumabu wszystkie zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) zostały zarejestrowane i zaklasyfikowane według Słownika Terminologii Medycznej dla Działań Rejestacyjnych MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities; v.9.0*). W niektórych przypadkach poszczególne objawy, jak również ogólne rozpoznanie, zarejestrowano i policzono oddzielnie, co mogło skutkować przeszacowaniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Kodowanie i konwencje kodowania zastosowane w badaniach prowadzonych przez firmy konkurencyjne nie zawsze były opisywane.

Należy zwrócić uwagę, że definicja ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) stosowana przez UCB jest uważana za szczególnie zachowawczą w porównaniu z definicją stosowaną w analizach bezpieczeństwa innych inhibitorów TNF. Opiera się na kryterium: „stanowi istotne zdarzenie medyczne według badacza”, co oznacza, że jest zależna od subiektywnej interpretacji badacza i lokalnych standardów opieki. To ostatnie kryterium nie zawsze jest wykorzystywane w przypadku innych badań.

6.2.6 Przegląd literatury

Przegląd bazy Embase i Medline został przeprowadzony celem zidentyfikowania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa przy użyciu następujących zwrotów: certolizumab pegol, certolizumab, Cimzia, człowiek, bezpieczeństwo, bezpieczeństwo dotyczące leku, działanie toksyczne leku, zdarzenia niepożądane, komplikacje, toksyczność, tolerancja, nadwrażliwość i nadzór nad bezpieczeństwem terapii. Odszukano 135 abstraktów z Embase i 134 abstraktów z Medline (usunięto duplikaty). Po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego i metaanalizy zidentyfikowano 6 publikacji dotyczących porównania bezpieczeństwa Cimzi we wskazaniach reumatologicznych (dane zebrano w poniższej tabeli).

Tabela 98. Publikacje zidentyfikowane w toku przeglądu literatury, odnoszące się do porównania bezpieczeństwa biologicznych DMARDs.

Kód badania	Referencje
Desai 2012	Desai RJ, Hansen RA, Rao JK, Wilkins TM, Harden EA, Yuen A, Jonas DE, Roubey R, Jonas B, Gartlehner G, Lux L, Donahue KE. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. [Review] <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 46(11):1491-505, 2012 Nov.
Aaltonen 2012	Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. [Review] <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 7(1):e30275, 2012.
Hadjinicolaou 2011	Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostor AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. [Review] <i>Rheumatology</i> . 50(12):2297-305, 2011 Dec.
Singh 2011	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. [Review] <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . (2):CD008794, 2011.
Kristensen 2011	Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, Dannekiold-Samsoe B, Christensen R. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. [Review] <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> . 40(1):1-7, 2011 Jan.
Tran 2013	Tran T.N, Caspard H, Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - A systematic evaluation of the literature. <i>Open Access Rheumatology: Research and Reviews</i> (2013) 5 (21-32). Date of Publication: 19 Mar 2013

Przeglądy były oparte na tych samych opublikowanych danych z badań klinicznych, a badania różniły się między sobą ze względu na punkt odcięcia. Cztery recenzje (Aaltonen 2012, Desai 2012, Kristensen 2011 i Tran 2013) obejmowały tylko badania dla RZS.

Przegląd Cochrane (Singh 2011) jest najbardziej kompleksowym przeglądem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych.

6.2.6.1 Singh 2011

Metaanaliza Cochrane (Singh i in., 2011) została pierwotnie opublikowana w 2011 roku i zaktualizowana w 2012 roku. Przegląd dotyczył oceny homogeniczności na tle ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W przeglądzie uwzględniono: 160 randomizowanych badań klinicznych (48 676 pacjentów) i 46 przedłużonych badań klinicznych (11 954 pacjentów). Wyniki CZP w badaniu RAPID-axSpA nie były dostępne. Objęto przeglądem następujące choroby: RZS, nowotwór, łuszczyca, nieswoiste zapalenia jelit, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy i inne.

Przy zastosowaniu standardowej dawki leku w porównaniu do grupy kontrolnej leki biologiczne jako grupa były związane z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem wszystkich zdarzeń niepożądanych: OR=1,28 (95% CI: 1,09; 1,50); NNTH=22 (95% CI: 14; 60), wycofania ze względu na AE: OR=1,47 (95% CI: 1,20; 1,86); NNTH=26 (95% CI: 15; 58), ciężkich infekcji: OR=1,37 (95% CI: 1,04; 1,82), NNTH=108 (95% CI: 50; 989) i uaktywnienia TB: OR=4,68 (95% CI: 1,18; 18,60), NNTH=681 (95% CI: 143; 14706). Dane były ograniczone dla uaktywnienia TB, chłoniaka i zastoinowej niewydolności serca.

Wskaźnik poważnych zdarzeń niepożądanych, chłoniaka i zastoinowej niewydolności serca dla leków biologicznych był porównywalny z grupą kontrolną.

Lek CZP (OR=4,75 [95% CI: 1,52; 18,65]; NNTH=12 [95% CI: 4; 79]) był związany z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem poważnych infekcji w porównaniu z grupą kontrolną. W porównaniu z grupą kontrolną, CZP było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (opisanych we włączonych badaniach: OR=1,57 (95% CI: 1,06; 2,32), NNT=18 (95% CI: 9; 162). Infliksymab był powiązany z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: OR=1,55 (95% CI: 1,01; 2,35); NNTH=13 (95% CI: 8; 505) oraz wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną: OR=2,34 (95% CI: 1,40; 4,14); NNTH=10 (95% CI: 5; 30).

Ogólna liczba pośrednich porównań była stosunkowo niewielka. Prezentowane wyniki są ograniczone do komparatorów wskazanych w danej analizie. Porównania pośrednie ujawniły, że CZP wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ilorazem szans poważnych infekcji w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i golimumabem.

Według tej analizy, stosowanie CZP było związane z istotnie statystycznie wyższym ilorazem szans poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z adalimumabem. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami biologicznymi w zakresie zdarzeń

niepożądanych ogółem i wycofania z badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Jest kilka głównych ograniczeń metodologicznych wpływających na wyniki badań z zastosowaniem Cimzi

a) Wpływ niewystąpienia ciężkiej infekcji w grupie placebo

Niewystąpienie ciężkich infekcji w ramieniu placebo w badaniu CZP w RZS tworzy "wyzwanie" przy kalkulacji ilorazu szans. Iloraz szans jest liczony poprzez podzielenie ilorazu zdarzeń niepożądanych w grupie narażonej na lek przez iloraz zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej. Kiedy liczba zdarzeń w grupie kontrolnej wynosi zero, odpowiednia technika statystyczna powinna być zastosowana, aby można było obliczyć iloraz szans. Często skutkuje to bardzo wysokim wskaźnikiem ilorazu szans.

Wskaźnik zero dla poważnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu placebo w dwóch badaniach dla RZS prowadzi do wysokiego ilorazu szans poważnych infekcji w grupie leczonej CZP w porównaniu do placebo i zmierza to do interpretacji, że występuje istotnie statystycznie wyższy iloraz szans poważnych infekcji w grupie CZP w porównaniu do innych leków biologicznych. Te badania pozwalają na wczesne wycofanie z badania pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie: 86,6% i 74,3% w grupie placebo vs 29,3% i 31,5% w grupie CZP. Konsekwentnie czas narażenia dla grupy placebo był krótszy niż dla grupy leczonej CZP.

b) Heterogeniczność na tle ryzyka poważnych infekcji

Artykuł Singh 2011 zbiera dane ze wszystkich badań z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej dla wszystkich leków biologicznych i wskazań, bez odpowiedniego kontrolowania heterogeniczności na tle ryzyka poważnych infekcji i poważnych zdarzeń niepożądanych. Jednakże niedawno retrospektywne badanie kohortowe obejmujące ponad 15 000 pacjentów wykazało, że ryzyko poważnych infekcji zależy od wskazania (Grijalva i wsp 2011), a w przypadku RZS i choroby Crohna jest największe ryzyko poważnych infekcji (Burmester et wsp 2009). Badanie Singh 2011 potwierdziło ograniczenie łączenia danych pochodzących z różnych stanów chorobowych. Czynniki te wpływają na wyniki badań dla CZP.

c) Heterogeniczność w definicji zdarzeń w postaci ciężkiej infekcji (SIEs) i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w badaniach

We wszystkich badaniach dla CZP włączonych w 2012 przez Cochrane używane są definicje SAE i SIE. Definicja SAE obejmowała zdarzenia, które zagrażają życiu, prowadzą do zgonu, hospitalizacji lub wad wrodzonych lub spowodowały trwale bądź znaczne inwalidztwo, a ponadto wszystkie zakażenia oportunistyczne, nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego niektórych komórek w zależności od decyzji badacza) i wszelkie wydarzenia medyczne uznane przez badaczy za SAE. Natomiast każde AE, które prowadziło do infekcji wymagającej pozajelitowego podawania antybiotyków bądź

oportunistycznej infekcji, były klasyfikowane jako SIE. Klasyfikacja zależy często od subiektywnej oceny badacza.

d) Wnioski z przeglądu niespójne z wynikami badań klinicznych

Mimo, że w wyniku przeglądu stwierdzono większe ryzyko poważnych infekcji dla CZP niż dla komparatorów, należy zauważyć, że wskaźnik poważnych infekcji w randomizowanych badaniach klinicznych z CZP w RZS jest numerycznie niski. W czterech badaniach włączonych do przeglądu, wskaźnik poważnych infekcji wynosił 2,5% dla CZP i 0,6% dla placebo. Są dostępne od tego czasu trzy dodatkowe badania dla CZP w RZS (Weinblatt 2012, Choy 2012 i Smoleń 2011, n=1 068), w których całkowite wskaźniki dla poważnych infekcji były podobnie niskie: 2,5% dla CZP i 1,64% dla placebo. Jest to zgodne z wynikami badania RAPID-axSpA dla ZZSK, gdzie wskaźnik poważnych infekcji wyniósł po 24 tygodniach 0,7% w grupie placebo i 1,2% dla CZP.

Ograniczenia te znacząco zmniejszyły zasadność wniosków z przeglądu Cochrane względem CZP.

6.2.6.2 Kristensen 2011

W odróżnieniu od metodologii przedstawionej w innych przeglądach systematycznych, pojedyncze randomizowane badanie zostało wybranych jako reprezentujące dla każdego z 5 biologicznych LMPCh. Z inhibitorów TNF aktualnie notowanych na PBS, tylko CZP i GOL zostały uwzględnione. Na tej podstawie, wskaźnik NNH obliczono dla każdego z leków biologicznych, w którym niekorzystny punkt końcowy został zdefiniowany jako wycofanie z leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Ograniczenia wynikające z metodologii dla tego przeglądu spowodowały ograniczenie jej stosowania.

6.2.6.3 Tran 2013

Przeгляд systematyczny zidentyfikował 72 opublikowane badania z zastosowaniem biologicznych LMPCh bDMARDs w RZS, które zostały zweryfikowane w celu określenia częstotliwości poważnych infekcji, infekcji oportunistycznych i gruźlicy (TB). Wyniki badania RAPID-PSA w łuszczycowym zapaleniu stawów nie były dostępne do przeglądu. Częstość występowania poważnych infekcji była stała w badaniach, od 0 do 11/100 PY, ale głównie od 2 do 6/100 PY. Mniej danych było dostępnych dla infekcji oportunistycznych i TB, które wahały się od 0,01 do 3,0 PY / 100 2,6 i 0,01 / PY 100, odpowiednio. Mimo, że analiza ta nie była przeznaczona do oceny różnicy w częstości występowania poważnych infekcji pomiędzy poszczególnymi lekami biologicznymi, to spójność wyników pomiędzy większością terapii wskazuje, że jeśli występują jakieś różnice to mogą być one małe.

Tabela 99. Częstość występowania infekcji podczas stosowania bDMARDs w RZS (Tran 2013).

Lek	Zakres częstości występowania SI, OI i TB u chorych z RZS leczonych biologicznymi DMARDs – dane z RCT, OLE i badań obserwacyjnych		
	SI ^a	OI	TB
Etanercept	2,6–11,1	0,01–0,12 ^a	0,01–0,11 ^a
Adalimumab	2,0–8,7	0,03–1,12 ^a	0,08–0,56 ^a
Inflixymab	3,9–10,3	0,29–2,6 ^a	0,05–2,6 ^a
Certolizumab	4,0–7,3	–	0,7–2,5
Golimumab	2,5–10,0	–	0,46–1,4

Źródła: Adapted from Table 3, (Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - A systematic evaluation of the literature, 2013).

DMARDs: leki modyfikujące przebieg choroby; OI: infekcje oportunistyczne; OLE: otwarta faza przedłużona badania; PY: liczba pacjentolat; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RCT: randomizowane badanie kliniczne; SI: poważne infekcje; TB: gruźlica.

^a Dane pochodzą również z badań obserwacyjnych.

6.2.6.4 Desai 2012

W niniejszym przeglądzie uwzględniono badania opublikowane do maja 2012 roku. Zidentyfikowano 44 badania w RZS. W porównaniu z placebo, jest mniej prawdopodobne wycofanie leków biologicznych z uwagi na brak skuteczności (OR=0,22 [95% CI: 0,17; 0,27]), a bardziej prawdopodobne wycofanie z powodu zdarzenia niepożądanego (OR=1,41 [95% CI: 1,16; 1,70]). Na podstawie badania MTC (MTC: metaanaliza przy zastosowaniu metody Bayesa), CZP miał najkorzystniejszy ogólny profil, a następnie etanercept i rytuksymabem. CZP miały niższy wskaźnik wycofania na skutek braku efektywności, niż adalimumab, anakinra i infliksymab. Anakinra miała wyższy wskaźnik wycofania z badania na skutek braku skuteczności w porównaniu do innych leków biologicznych. CZP i infliksymab miał więcej (etanercept miał mniej) wycofań z badania z powodu działań niepożądanych niż większość innych leków. Na podstawie MTC używając dane z randomizowanych badań klinicznych, różnice w przerwaniu leczenia zostały zaobserwowane na korzyść CZP, etanerceptu i rituximabu. Wyniki MTC dotyczące wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były korzystniejsze dla etanerceptu niż dla CZP (OR=3,45 [95% CI:1,47; 10,91]). Inne porównania nie były istotne statystycznie.

6.2.6.5 Aaltonen 2012

Czterdzieści jeden artykułów dotyczących 26 randomizowanych badań klinicznych, ograniczonych do wskazania w RZS zostało włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy. Badania obejmowały infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab pegol. Wyniki analiz bezpieczeństwa sugerują, że etanercept może

skutkować niższą częstotliwością infekcji. Zostało to przeprowadzone na podstawie porównania pośredniego z włączeniem pacjentów naiwnych.

Podstawowym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa w przeglądzie systematycznym było przerwanie badania z powodu działań niepożądanych. Jako grupa, inhibitory TNF nie różnią się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej (RR=1,26 [95% CI: 0,93; 1,71]). Natomiast pacjenci stosujący infliksymab (RR=3,22 [95% CI: 1,76; 5,91]), adalimumab (RR=1,13 [95% CI: 1,59; 2,23]) i certolizumab pegol (RR=2,72 [95% CI: 1,23; 6,01]) mieli zwiększone ryzyko przerwania leczenia. Pacjenci leczeni etanerceptem (RR=0,71 [95% CI: 0,54; 0,92]) obarczeni byli mniejszym ryzykiem przerwania leczenia.

Pacjenci stosujący CZP mieli większe ryzyko doświadczenia poważnych zdarzeń niepożądanych niż pacjenci z grupy etanerceptu ze wskaźnikiem ryzyka odpowiednio 2,24 (95%CI: 1,38; 3,63) i 0,90 (95%CI: 0,68; 1,20).

W grupie infliksymabu, etanerceptu i golimumabu zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji w miejscu wstrzykiwań lub infuzji, natomiast grupy adalimumabu i CZP nie różniły się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej.

6.2.6.6 Hadjinicolaou 2011

Systematyczny przegląd piśmiennictwa miał na celu zidentyfikować i określić ilość niezakaźnych powikłań płucnych związanych ze stosowaniem rytuksymabu, certolizumabu pegol, golimumabu, tocilizumabu oraz abataceptu. Przegląd stanowi, iż nie zostały zgłoszone żadne przypadki niezakaźnych płucnych zdarzeń niepożądanych przy terapii z zastosowaniem certolizumabu pegol.

6.2.7 Alerty prawne

6.2.7.1 Odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

W grudniu 2013 UCB przedstawiła pierwszą pięcioletnią decyzję dotyczącą odnowienia pozwolenia do obrotu dla Cimzi (certolizumab pegol) obejmującą 3 zatwierdzone wskazania (RZS, ŁZS, ZZSK). Odnowienie polega na ponownej ocenie bilansu korzyści/ryzyka produktu, opartej na ogólnych danych zgromadzonych od czasu pierwotnego pozwolenia do obrotu. Jako część procedury, UCB przedstawiło skonsolidowaną wersję danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, z uwzględnieniem aktualizacji okresowego raportu bezpieczeństwa (PSUR), raportu z działań niepożądanych i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności środków minimalizacji ryzyka zawarte w RMP, jak również informacji w domenie publicznej.

Na podstawie przeglądu przedłożonych informacji i na podstawie ponownej oceny bilansu ryzyka i korzyści trzech wskazań, CHMP zalecił odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z nieograniczonym okresem ważności. W dniu 20 marca 2014 r została wydana pozytywna opinia CHMP, a decyzja Komisji Europejskiej jest datowana na dzień 19 maja 2014 roku.⁴³

6.2.7.2 PSUR

Skumulowana ekspozycja w okresie od 1 stycznia 2007 do 28 lutego 2013 wynosi 109 435 PY. PSUR dla CZP podsumowuje dane dotyczące bezpieczeństwa otrzymane przez UCB ze źródeł na całym świecie w okresie od 7 marca 2012 do 6 marca 2013 roku.

Istotne informacje w zakresie bezpieczeństwa stwierdzone w PSUR nie wpłynęły negatywnie na bilans korzyści/ryzyka CZP. Bilans korzyści/ryzyka dla CZP pozostaje pozytywny.

6.2.8 Wnioski

Ogólnie CZP jest dobrze tolerowany. Dowody poza randomizowanymi badaniami klinicznymi przedstawiono w powyższej poszerzonej analizie bezpieczeństwa. Dla porównania, profil bezpieczeństwa CZP jest zgodny z oczekiwaniami dla biologicznych LMPCh stosowanych we wskazaniach reumatycznych.

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 43% 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%, 89%, 86% i 82% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia. W populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 biologicznym LMPCh skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło odpowiednio 89%, 67%, 61% i 50% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia.⁴⁴

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania preparatu Cimzia® (certolizumab pegol) w terapii dorosłych chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK).

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 piśmiennictwa zamieszczonego w odnalezionych doniesieniach. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol oceniano na tle placebo oraz porównano pośrednio ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych z innymi inhibitorami TNF α zarejestrowanymi i wskazanymi w leczeniu ZZSK. Ryzyko błędu systematycznego badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.3. Porównanie pośrednie z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem przeprowadzono przy użyciu metody Bucher.

Do dnia 25.05.2015, w toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy 59 opracowań pierwotne, które dotyczyły 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, w tym:

- 1 RCT (4 publikacje) dla certolizumabu pegol;
- 3 RCT (12 publikacji) dla golimumabu;
- 4 RCT (17 publikacji) dla adalimumabu;
- 6 RCT (15 publikacji) dla etanerceptu;
- 3 RCT (11 publikacji) dla infliksymabu.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia: Callhoff 2014 i Wu 2015.

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol cechowało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Badania dla golimumabu cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (GO-RAISE – 5 punktów w skali Jadad, Bao 2014 i Tam 2014 – 4 punkty w skali Jadad). W przypadku badań dla adalimumabu jedno zidentyfikowane badanie cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. W przypadku badań dla etanerceptu w populacji z ZZSK trzy zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego (4-5 punktów w skali Jadad). Pozostałe 3 zidentyfikowane badania miały umiarkowane (2-3 punktów w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego. Dla infliksymabu dwa zidentyfikowane badania cechowało niskie ryzyko błędu

systematycznego (4 punkty w skali Jadad). Jedno zidentyfikowane badanie miało umiarkowane (3 punkty w skali Jadad) ryzyko błędu systematycznego.

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS20,
- odpowiedź ASAS40,
- aktywność choroby w skali ASDAS,
- odpowiedź BASDAI50,
- aktywność choroby w skali BASDAI,
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI,
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Wyniki były istotnie statystycznie lepsze w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 100. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ASAS20	1,55 (1,04; 2,31), p=0,0332	2,03 (1,36; 3,04), p=0,0006
ASAS40	2,07 (1,13; 3,81), p=0,0189	3,02 (1,57; 5,79), p=0,0009
ASDAS*	-1,20 (-1,90; -0,50), p<0,001	-1,30 (-2,06; -0,54), p<0,001
BASDAI50	3,95 (1,76; 8,87), p=0,0009	2,73 (1,41; 5,29), p=0,0029
BASDAI*	-1,50 (-2,37; -0,63), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,40	-0,30 (-0,60; -0,003), p<0,05
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,70 (-2,69; -0,71), p<0,001

*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ASAS20	1,74 (1,18; 2,58), p=0,0054	2,09 (1,39; 3,14), p=0,0004
ASAS40	2,59 (1,43; 4,68), p=0,0016	3,73 (1,97; 7,06), p=0,0001
ASDAS*	-1,00 (-1,58; -0,42), p<0,001	-1,10 (-1,74; -0,46), p<0,001
BASDAI50	3,90 (1,72; 8,85), p=0,0011	3,51 (1,84; 6,68), p=0,0001
BASDAI*	-1,40 (-2,21; -0,59), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,10	-0,30
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,60 (-2,53; -0,67), p<0,001

*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 102. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ASAS20	1,64 (1,13; 2,37) p=0,0089	2,06 (1,40; 3,03) p=0,0003
ASAS40	2,31 (1,31; 4,08) p=0,0037	3,35 (1,80; 6,24) p=0,0001
ASDAS*	-	-
BASDAI50	3,93 (1,79; 8,62), p=0,0007	3,09 (1,65; 5,78), p=0,0004
BASDAI*	-	-
BASMI*	-	-
BASFI*	-	-

*wyniki przedstawione w postaci MD.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne infekcje,
- infekcje górnych dróg oddechowych,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

Certolizumab 200 mg w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46), NNT=7,16 (95%CI: 3,8; 53,4);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,80 (95%CI: 1,15; 2,80), NNT=6,11 (95%CI: 3,5; 21,9);
- infekcji: RR=1,66 (95%CI: 1,09; 2,51), NNT=6,50 (95%CI: 3,6; 30,5).

Certolizumab 400 mg w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,64 (95%CI: 1,04; 2,59), NNT=7,64 (95%CI: 4,0; 76,7).
- infekcji: RR= 1,64 (95%CI: 1,08; 2,49), NNT=6,69 (95%CI: 3,7; 36,5).

Certolizumab w obu dawkach analizowanych łącznie (200 + 400 mg) w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,21 (95%CI: 1,03; 1,43), NNT=7,65 (95%CI: 4,2; 43,9);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,72 (95%CI: 1,14; 2,60) NNT=6,77 (95%CI: 4,0; 20,8);
- infekcji: RR= 1,65 (95%CI: 1,13; 2,42), NNT= 6,59 (95%CI: 3,9; 20,5).

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z ZZSK wskazują na porównywalną skuteczność certolizumabu w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF α w odniesieniu do wyników z 12. tygodnia. W przeprowadzonym pośrednim porównującym certolizumab pegol z adalimumabem zmiana oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; w przypadku dawki 400 mg brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego) oraz zmiana oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (obie dawki certolizumabu: 200 i 400 mg) w 24. tygodniu była istotnie większa w przypadku adalimumabu niż w przypadku certolizumabu pegol. Pozostałe wyniki w 24. tygodniu były porównywalne.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

Spośród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol, a co za tym idzie niewielką liczebność populacji objętej

obserwacją – zidentyfikowano 1 randomizowane kontrolowane badanie, które objęło populację 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK;

- brak badań porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z innymi inhibitorami TNF-alfa, w tym z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem;
- stosunkowo niewielką liczbę włączonych do analizy badań dotyczących oceny skuteczności golimumabu i etanerceptu, a co za tym idzie niską liczebność populacji objętej obserwacją; większość badań była badaniami o stosunkowo nielicznej populacji – w przypadku golimumabu do opracowania włączono 3 badania, które objęło populację 610 chorych z ZZSK, w przypadku etanerceptu przegląd objął 6 badań z populacją leczoną etanerceptem równą 567 chorych;
- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia;
- brak kompletnych danych w badaniu M063-606 dla adalimumabu (główna publikacja dotyczy jedynie drugorzędowego punktu końcowego, brak danych liczbowych na temat bezpieczeństwa);
- prezentację danych dotyczących zmiennych ciągłych w badaniu GO-RAISE dotyczącym golimumabu (mediana oraz przedział międzykwartyłowy) uniemożliwiająca oszacowanie wartości średniej różnicy efektu dla części danych oraz porównanie ich z danymi dla certolizumabu;
- sposób prezentacji części wyników dotyczących zmiennych ciągłych dla certolizumabu – brak wartości SD, konieczność wykorzystania wartości p w celu oszacowania średniej różnicy;
- heterogeniczność ocenianych punktów końcowych i skal stosowanych do oceny efektu terapeutycznego – niekiedy konieczność przeliczania wyników w celu ujednolicenia i możliwości przeprowadzenia metaanalizy;
- ograniczenia wynikające z porównania pośredniego, w tym dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych (szczegółowa ocena heterogeniczności: patrz rozdział 5.1.1), która może wpływać na uzyskane wyniki; wydaje się, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być prawdopodobnie przesunięte na niekorzyść certolizumabu, natomiast dla pozostałych porównań wielkość wpływu zidentyfikowanych czynników jest trudna do oszacowania;
- wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.

8.3 Siła dowodów

W przypadku certolizumabu pegol, siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia należy uznać za umiarkowaną. Prezentowane dane pochodzą z 1 randomizowanego badania klinicznego charakteryzującego się umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego wg Jadad (3 punkty). W badaniu analizowano umiarkowanie liczną grupę chorych: 325 pacjentów, w tym 178 chorych z ZZSK. Badanie było przeprowadzone w wielu ośrodkach.

Brak badań typu head-to-head nie pozwala na wiarygodne wyciąganie wniosków dotyczących istotności różnic między certolizumabem pegol a golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem w zakresie skuteczności leczenia ZZSK. Przeprowadzone porównanie pośrednie pozwala przypuszczać, że różnice między tymi terapiami nie są istotne klinicznie, jednak należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z porównania pośredniego.

9 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu pegol u pacjentów z ZZSK oraz w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK. W zidentyfikowanym badaniu komparatorem dla certolizumabu pegol było placebo. Nie zidentyfikowano badań, w których komparatorem dla certolizumabu byłby inny inhibitor TNF- α (golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab). W wyniku systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano 16 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu (3 badania), adalimumabu (4 badania), etanerceptu (6 badań) lub infliksymabu (3 badania), których metodyka pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumab pegol vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab w populacji pacjentów z ZZSK.

Zarówno populacje pacjentów, jak i sam sposób przeprowadzenia badania różnił się znacznie w poszczególnych badaniach, co może obniżać wiarygodność wyników poszczególnych porównań. Wydaje się, że szczególnie duże znaczenie mają: udział pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory TNF- α w badaniu RAPID-axSpA, różnice w konstrukcji opcji *mandatory/early escape*, różny czas pomiaru punktów końcowych. Sumaryczny wpływ heterogeniczności na wynik porównań jest trudny do oszacowania, ale może się wydawać, że wyniki porównania certolizumab vs golimumab oraz certolizumab vs etanercept mogą być przesunięte na niekorzyść certolizumabu.

W przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i placebo** w populacji pacjentów z ZZSK certolizumab był istotnie statystycznie lepszy w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych zarówno w 12., jak i 24. tygodniu obserwacji.

W przypadku porównania **bezpieczeństwa certolizumabu pegol i placebo** certolizumab był istotnie statystycznie gorszy od placebo w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (dawka certolizumabu 200 mg oraz dawka łączna 200 i 400 mg), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, infekcji (tylko dawka certolizumabu 200 mg) oraz nie różnił się statystycznie w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich innych analizowanych punktów końcowych oceny bezpieczeństwa.

W populacji pacjentów z ZZSK:

- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i adalimumabu** certolizumab nie różnił się statystycznie w porównaniu z adalimumabem w zakresie większości analizowanych punktów końcowych z wyjątkiem oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych ocenianej w skali BASMI (dawka certolizumabu 200 mg; brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego w przypadku dawki 400 mg) oraz oceny sprawności fizycznej w skali

BASFI (dawki certolizumabu 200 mg i 400 mg) w 24. tygodniu, dla których certolizumab był istotnie statystycznie niższe od adalimumabu.

- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i golimumabu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych;
- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i etanerceptu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych;
- w przypadku porównania **skuteczności certolizumabu pegol i infliksymabu** oba leki nie różniły się statystycznie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

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 nieco gorszym profilu bezpieczeństwa oraz nie różni się statystycznie w porównaniu z innymi inhibitorami TNF α w zakresie skuteczności leczenia pacjentów z ZZSK.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Badania pierwotne

Tabela 103. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	12 230
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	12 230
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	15 094
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	78
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	388
#9	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	51
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	390
#14	"axial SpA"[Text Word]	216
#15	"axSpA"[Text Word]	107
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	15 403
#17	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	318
#18	certolizumab[Text Word]	646
#19	CDP870[Text Word]	23
#20	"CDP 870"[Text Word]	15
#21	Cimzia[Text Word]	20
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	665
#23	golimumab[Supplementary Concept]	254
#24	golimumab[Text Word]	503
#25	Simponi[Text Word]	12
#26	#23 OR #24 OR #25	503
#27	adalimumab[Supplementary Concept]	3 012
#28	adalimumab[Text Word]	4 660
#29	Humira[Text Word]	134
#30	#27 OR #28 OR #29	4 675
#31	"TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]	4 402
#32	"TNFR-Fc fusion protein"[Text Word]	4 412
#33	etanercept[Text Word]	4 916
#34	Enbrel[Text Word]	220
#35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	6 261
#36	infliximab[Supplementary Concept]	7 398
#37	infliximab[Text Word]	10 326
#38	"monoclonal antibody cA2"[Text Word]	19

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#39	"MAb cA2"[Text Word]	2
#40	Remicade[Text Word]	239
#41	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	10 362
#42	#22 OR #26 OR #30 OR #35 OR #41	16 005
#43	#16 AND #42	1 262
#44	randomized controlled trial[pt]	395 966
#45	controlled clinical trial[pt]	89 392
#46	randomized[tiab]	356 028
#47	placebo[tiab]	169 517
#48	clinical trials as topic[mesh: noexp]	172 801
#49	randomly[tiab]	239 659
#50	trial[ti]	142 759
#51	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	988 067
#52	animals [mh] NOT humans [mh]	4 044 619
#53	#51 NOT #52	911 806
#54	#43 AND #53	339

Tabela 104. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	451
#2	Ankylosing Spondylitis	976
#3	Rheumatoid Spondylitis	262
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	130
#6	Ankylosing Spondylarthritides	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	153
#9	Bechterew* disease	37
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	116
#13	axial SpA	67
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 040
#15	certolizumab	207
#16	CDP870	9
#17	CDP 870	3
#18	Cimzia	15
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	208
#20	golimumab	252
#21	Simponi	12
#22	#20 OR #21	252
#23	adalimumab	958

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	Humira	55
#25	#23 OR #24	958
#26	etanercept	1 034
#27	TNFR-Fc fusion protein	15
#28	Enbrel	64
#29	#26 OR #27 OR #28	1 047
#30	infliximab	1 198
#31	monoclonal antibody cA2	24
#32	MAb cA2	4
#33	Remicade	60
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	1 213
#35	#19 OR #22 OR #25 OR #29 OR #34	2 786
#36	#14 AND #35	365

Tabela 105. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [embase]/lim	19 508
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3 404
#3	'golimumab'/syn AND [embase]/lim	2 903
#4	'adalimumab'/syn AND [embase]/lim	18 398
#5	'etanercept'/syn AND [embase]/lim	21 689
#6	'infiximab'/syn AND [embase]/lim	32 799
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	46 239
#8	#1 AND #7	4 100
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	688

Badania wtórne i badania efektywności praktycznej

Tabela 106. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania wtórne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	12 230
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	12 230
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	15 094
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	78
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	8
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	388
#9	"Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	51
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	390
#14	"axial SpA"[Text Word]	216
#15	"axSpA"[Text Word]	107
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	15 403
#17	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	318
#18	certolizumab[Text Word]	646
#19	CDP870[Text Word]	23
#20	"CDP 870"[Text Word]	15
#21	Cimzia[Text Word]	20
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	665
#43	#16 AND #22	41

Tabela 107. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania wtórne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	451
#2	Ankylosing Spondylitis	976
#3	Rheumatoid Spondylitis	262
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	130
#6	Ankylosing Spondylarthritides	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	153
#9	Bechterew* disease	37
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	116
#13	axial SpA	67
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 040
#15	certolizumab	207
#16	CDP870	9
#17	CDP 870	3
#18	Cimzia	15
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	208
#20	#14 AND #19	31

Tabela 108. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania wtórne, 24.09.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [embase]/lim	19 508
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3 404
#3	#1 AND #2	447

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

BADANIA PIERWOTNE:

Certolizumab pegol

RAPID-axSpA

Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47.

Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Oct;67(10):1475-80.

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

Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 6;16(4):R164. [Epub ahead of print]

Golimumab

GO-RAISE

Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12.

Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep;62(9):1266-71.

Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;48(9):596-607.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baratelle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84.

Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):661-7.

Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, Beutler A, Zhou Y, Xu S, Hsu B. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1107-13.

van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, Hsu B. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford).* 2013 Feb;52(2):321-5.

Wagner C, Visvanathan S, Braun J, van der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, Mack M, Elashoff M, Inman RD. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):674-80.

van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol.* 2014 Jun;41(6):1095-103.

Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, Han C, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):757-61.

Bao 2014

Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, Hsia EC. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1654-63.

Tam 2014

Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, Li TK, Zhu TY, Pui MO, Li EK, Yu CM. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing

spondylitis—a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1065-74.

Adalimumab

ATLAS

van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54 (7):2136-46.

Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57 (6):1050-7.

van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, Davis JC Jr, Wong RL, Kupper H, Collantes E. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec 4. Epub D. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67 (9):1218-21.

Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol*. 2008 Jul;35 (7):1346-53.

van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, Thompson C, Sieper J; ATLAS Study Group. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 (4).

Dougados M, Luo MP, Maksymowych WP, Chmiel JJ, Chen N, Wong RL, Davis JC Jr, van der Heijde D; ATLAS STUDY GROUP. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr 15;59 (4):553-60.

van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmani BA, Mease PJ, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 (6):922-9.

Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 May 22;9:36.

Maksymowych WP, Gooch K, Dougados M, Wong RL, Chen N, Kupper H, van der Heijde D. Thresholds of patient-reported outcomes that define the patient acceptable symptom

state in ankylosing spondylitis vary over time and by treatment and patient characteristics. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):826-34.

Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):812-9.

Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):700-6.

Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.

van der Heijde D, Breban M, Halter D, DiVittorio G, Bratt J, Cantini F, Kary S, Pangan AL, Kupper H, Rathmann SS, Sieper J, Mease PJ. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1210-9.

M03-606

Lambert RG, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, Thomson GT, Beaulieu A, Choquette D, Maksymowych WP. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4005-14.

Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GT, Ballal S, Wong RL, Inman RD; M03-606 Study Group. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2008 Oct;35(10):2030-7.

Huang 2013

Huang F(1), Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):587-94.

Hu 2012

Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, Wei Q, Zhang YL, Li T, Jin O, Huang J, Pan Y, Wu Y, Deng X, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Aug;15(4):358-65.

Etanercept

van der Heijde 2006

van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65 (12):1572-7.

Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jun;46 (6):999-1004.

Calin 2004

Calin A, Dijkmani BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Salvarani C, Sanmartí R, Sany J, Sibilia J, Sieper J, van der Linden S, Veys E, Appel AM, Fatenejad S. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63 (12):1594-600.

Dijkmani B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, Salvarani C, Sanmartí R, Sibilia J, Sieper J, Van Den Bosch F, van der Heijde D, van der Linden S, Wajdula J. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36 (6):1256-64.

Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, Koenig AS, Freundlich B. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28 (2):238-45.

Davis 2003

Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48 (11):3230-6.

Davis JC Jr, Van der Heijde DM, Dougados M, Braun J, Cush JJ, Clegg DO, Inman RD, de Vries T, Tsuji WH. Baseline factors that influence ASAS 20 response in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32 (9):1751-4.

Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examination of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52 (4):1216-23.

Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, Inman RD, Kivitz A, Zhou L, Solinger A, Tsuji W. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64 (11):1557-62.

Gorman 2002

Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346 (18):1349-56.

Wanders AJ, Gorman JD, Davis JC, Landewe RB, van der Heijde DM. Responsiveness and discriminative capacity of the assessments in ankylosing spondylitis disease-controlling antirheumatic therapy core set and other outcome measures in a trial of etanercept in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51 (1):1-8.

Barkham2010

Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69 (11):1926-8.

SPINE

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70 (5):799-804.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. NSAID-intake according to the ASAS score in clinical trials evaluating TNF blockers: The example of etanercept in advanced ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct 17.

Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, Logeart I. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Sep;51(9):1687-96.

Infliximab

ASSERT

van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, Xu W, Baker D, Goldstein N, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3063-70.

Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation

of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1270-8.

Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P, van der Heijde D; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1646-52.

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):582-91.

Braun J, van der Heijde D, Doyle MK, Han C, Deodhar A, Inman R, de Vlam K, Burmester GR, Van den Bosch F, Xu S, Visvanathan S, Rahman MU. Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug 15;61(8):1032-6.

Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82.

Braun 2002

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1187-93.

Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2224-33.

Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, Krause A, Schewe S, Schneider M, Sörensen H, Schmidt R, Sieper J, Braun J. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep;50(9):1690-9.

Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Van Der Heijde D. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with

ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1126-36.

Marzo-Ortega 2005

Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'connor P, Tan AL, Conaghan PG, Greenstein A, Emery P. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Nov;64(11):1568-75.

BADANIA WTÓRNE:

Callhoff 2015

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

Wu 2015

Wu D, Guo YY, Xu NN, Zhao S, Hou LX, Jiao T, Zhang N. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Feb 10;16:19.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Shu 2013	Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R, Wang J. Indirect comparison of anti-TNF- α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2013 Sep-Oct;31(5):717-22.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Ren 2013	Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. <i>Am J Med Sci</i> . 2013 Dec;346(6):455-61.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Machado 2013	Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. <i>Rheumatol Int</i> . 2013 Sep;33(9):2199-213.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Thaler 2012	Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet]. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, Hansen RA, McDonagh MS. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar. Drug Class Reviews.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Migliore 2012	Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Laganà B. Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(3):473-80.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Singh 2011	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Boyce 2010	Boyce E.G, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-(alpha) inhibitor. <i>Clinical Therapeutics</i> (2010) 32:10 (1681-1703).	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Oldfield 2009	Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. <i>BioDrugs</i> . 2009;23(2):125-35.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> . 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Zochling 2005	Zochling Jane, Maxwell Lara, Beardmore Jil, Boonen Annelies. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , YR: 2005, NO: 3.	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów włączenia
Barkham 2009	Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, Cawkwell LS, Bennett A, McGonagle D, Emery P. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Apr;60(4):946-54.	Wczesna postać choroby ze zmianami w MRI, komparator niespełniający kryteriów włączenia
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35 (4):662-7. Epub 2008 Feb 15.	Nie RCT
Brandt 2003	Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2003 Jun;48 (6):1667-75.	6-tygodniowy okres obserwacji w warunkach badania RCT, brak możliwości włączenia danych do porównania pośredniego

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dougados 2014	Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeferbeke T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, Koppiker N, Dubanchet A, Logeart I. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2014 Nov 27;16(6):481.	8-tygodniowy okres obserwacji w warunkach badania RCT, brak możliwości włączenia danych do porównania pośredniego
Davis 2008	Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, Fleischmann RM, Inman RD, Ni L, Lin SL, Tsuji WH. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2008 Mar;67(3):346-52	Nie RCT
Davis 2005	Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Aug 15;53(4):494-501.	Nie RCT
Haibel 2006	Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, Braun J, Sieper J. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Feb;54(2):678-81.	Nie RCT
Sieper 2013	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of All INFAST investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 May 21. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
Sieper 2013	Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, Park S, Song Y, Yao R, Chitkara D, Vastesaeger N; on Behalf of All INFAST Investigators. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jun 5. [Epub ahead of print]	Populacja pacjentów nieopornych na leczenie NLPZ
van den Bosch 2002	Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herseens A, de Keyser F, Mielants H, Veys EM. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Mar;46(3):755-65.	Pacjenci z ZZSK, spondyloartropatią obwodową, SpA nieodróżnicowaną oraz ŁZS
CANDLE	Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG; CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Aug 1;37(8):1728-34.	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)
CANDLE	Inman RD, Maksymowych WP; CANDLE Study Group. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Jun;37(6):1203-10.	Nieprawidłowa dawka infliksymabu (3 mg/kg mc)
Migliore 2015	Migliore A, Bizzi E, Bernardi M, Picchianti Diamanti A, Laganà B, Petrella L. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2015 Jan;35(1):23-9.	Badanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego
Lorenzetti 2014	Lorenzetti R, Zullo A, Ridoia L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, Migliore A, Armuzzi A, Hassan C, Bruzzese V. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Ann Med.</i> 2014 Nov;46(7):547-54.	Badanie wtórne bez cech przeglądu systematycznego

Certolizumab pegol w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Haibel 2008	Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Jul;58(7):1981-91.	populacja z nr-axSpA
Sieper 2013	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jun;72(6):815-22.	populacja z nr-axSpA
van der Heijde 2014	van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Brown MA, Lambert RG, Rathmann SS, Pangan AL. Spinal inflammation in the absence of sacroiliac joint inflammation on magnetic resonance imaging in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Mar;66(3):667-73.	populacja z nr-axSpA
Dougados 2014	Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bulkowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102.	populacja z nr-axSpA

Aneks 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych badaniach

Kryterium	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606	Huang 2013	Hu 2012	Bao 2014	Tam 2014	Calin 2004
Kryteria włączenia									
Wiek \geq 18 lat	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Przewlekły ból pleców \geq 3 miesięcy	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Rozpoznanie ZZSK wg kryteriów New York	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Aktywna postać choroby	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Poziom CRP $>$ 7,9 mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu \geq 30 dni ciągłego leczenia	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 2 NLPZ w ciągu \geq 2 tygodni leczenia	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Kryteria wykluczenia									
Stosowanie innych leków:									
• certolizumab pegol	+	-	-	-	-	-	-	-	-
• $>$ 2 inne leki biologiczne (\geq 1 inhibitor TNFalfa)	+	-	+	+	+	-	-	-	+
• wcześniejsze leczenie inhibitorem TNFalfa	-	-	+	+	+	-	+	-	-
• przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania \geq 1 kortykosteroidu w iniekcji dostawowej	-	-	-	+	-	-	-	-	-
• prednizolon	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Choroby i stany współwystępujące:									

Kryterium	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606	Huang 2013	Hu 2012	Bao 2014	Tam 2014	Calin 2004
• przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie	+	+	+	-	+	-	-	-	-
• ciężka lub zagrażająca życiu infekcja	+	+	-	-	-	-	-	-	-
• aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV	+	+	+	-	+	-	-	-	-
• zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej	-	+	-	-	-	-	-	-	-
• całkowite zeszywnienie kręgosłupa	+	+	-	+	+	-	+	+	-
• choroba nowotworowa	-	+	+	-	+	-	-	-	-
• stwardnienie rozsiane lub inne choroby demielinizacyjne	-	+	+	-	+	-	-	-	-
• zastoinowa niewydolność serca	-	+	-	-	+	-	-	-	-
• transplantacja	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Inne:									
• ciąża lub karmienie piersią	-	-	-	+	-	-	-	+	-

Kryterium	Gorman 2002	Davis 2003	van der Heijde 2006	Barkham 2008	SPINE	ASSERT	Braun 202	Marzo-Ortega 2005
Kryteria włączenia								
Wiek \geq 18 lat	+	+	+	+	+	-	-	+
Przewlekły ból pleców \geq 3 miesiący	-	(do 70 lat)	(do 70 lat)	-	(do 70 lat)	-	-	-
Spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA	-	-	-	-	-	-	-	-
Rozpoznanie ZZSK wg kryteriów New York	+	+	+	+	+	+	+	+
Aktywna postać choroby	+	+	+	+	+	+	+	+
Poziom CRP > 7,9 mg/l i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 1 NLPZ w ciągu \geq 30 dni ciągłego leczenia	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprawidłowa odpowiedź lub nietolerancja co najmniej 2 NLPZ w ciągu \geq 2 tygodni leczenia	-	-	-	-	+	-	-	-
Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ	-	-	-	-	-	-	-	+
Kryteria wykluczenia								
Stosowanie innych leków:								
• certolizumab pegol	-	-	-	-	-	-	-	-
• >2 inne leki biologiczne (\geq 1 inhibitor TNFalfa)	-	-	-	-	-	-	+	-
• wcześniejsze leczenie inhibitorem TNFalfa	+	+	+	-	+	-	-	-
• przyjęcie w czasie 4 tyg. przed włączeniem do badania \geq 1 kortykosteroidu w iniekcji dostawowej	-	-	-	+	-	+	+	-
• prednizolon	-	-	-	-	-	-	-	-
Choroby i stany współwystępujące:								

Kryterium	Gorman 2002	Davis 2003	van der Heijde 2006	Barkham 2008	SPINE	ASSERT	Braun 202	Marzo-Ortega 2005
• przewlekła lub nawracająca infekcja w wywiadzie	+	-	-	-	-	-	-	+
• ciężka lub zagrażająca życiu infekcja	-	+	+	-	+	+	+	-
• aktywna choroba lub wysokie ryzyko gruźlicy, zapalenie wątroby B/C lub HIV	+	-	-	+	-	+	+	+
• zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej	-	-	-	-	-	+	+	-
• całkowite zeszywnienie kręgosłupa	+	+	-	-	-	+	+	-
• choroba nowotworowa	+	-	+	-	+	+	+	+
• stwardnienie rozsiane lub inne choroby demielinizacyjne	-	-	+	-	-	-	-	+
• zastoinowa niewydolność serca	-	-	+	+	-	+	-	-
• transplantacja	-	-	-	-	-	+	-	-
Inne:								
• ciąża lub karmienie piersią	-	+	-	-	-	-	-	+

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne i kliniczne - zestawienie

	RAPID-axSpA			GO-RAISE		ATLAS		M03-606	
	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Placebo	Golimumab 50 mg	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba pacjentów	107	111	107	78	138	107	208	44	38
Płeć męska [n(%)]	65 (60,7)	67 (60,4)	68 (63,6)	55 (70,5)	102 (73,9)	79 (73,8)	157 (75,5)	36 (81,8)	29 (76,3)
Wiek lata [średnia(SD)]	39,9 (12,4)	39,1 (11,9)	39,8 (11,3)	41,0 (31,0-50,0)**	38,0 (30,0-47,0)**	43,4 (11,3)	41,7 (11,7)	40,0 (10,9)	41,9 (11,1)
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	7,7 (0,3; 50,9) [#]	6,9 (0,3; 34,2) [#]	7,9 (0,3; 44,8) [#]	7,25 (2,80-18,60)**	5,15 (1,60-11,60)**	10,0 (8,3)	11,3 (10,0)	12,1 (8,7)	14,5 (9,0)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	87 (81,3)	87 (78,4)	81 (75,7)	66 (84,6)	112 (81,8)	85 (79,4)	163 (78,4)	36 (81,8)	33 (86,8)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	57 (53,3)	65 (58,6)	56 (52,3)	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,4 (1,7)	6,5 (1,6)	6,4 (1,5)	6,6 (5,7-7,7)**	6,6 (5,6-7,6)**	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	6,5 (1,6)	6,2 (1,7)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	5,5 (2,1)	5,3 (2,3)	5,4 (2,3)	4,9 (3,5-6,8)**	5,0 (3,2-6,7)**	5,6 (2,2)	5,2 (2,2)	5,6 (2,2)	5,3 (2,0)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	4,0 (1,8)	3,7 (1,6)	3,8 (1,7)	4,0 (2,0-5,0)**	3,0 (2,0-4,0)**	4,2 (2,1)	3,8 (2,2)	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	4,0 (0,9)	3,9 (0,9)	3,8 (0,8)	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	7,6 (6,6-8,8)**	7,5 (5,7-8,2)**	6,7 (2,2)	6,4 (2,1)	71,7 (14,8) [*]	67,2 (16,7) [*]
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	15,0 (0,1; 156,2) ^{*,†}	12,7 (0,1; 174,8) ^{*,†}	12,3 (0,1; 159,9) ^{*,†}	1,15 (0,3-2,4)**	1,10 (0,5-2,5)**	2,2 (2,9)	1,8 (2,2)	2,3 (2,6)	1,8 (1,7)
Inne leki									
Glikokortykosteroidy	-	-	-	13 (16,7)	26 (18,8)	6 (5,6)	25 (12,0)	-	-
LMPCh	38 (35,5)	31 (27,9)	31 (29,0)	-	-	22 (20,6)	40 (19,2)	-	-
NLPZ	92 (86,0)	97 (87,4)	95 (88,8)	72 (92,3)	124 (89,9)	84 (78,5)	166 (79,8)	-	-
Wcześniejsze leczenie antyTNF α	26 (24,3)	15 (13,5)	11 (10,3)	-	-	-	-	-	-

*VAS 0-100, **mediana (IQR); #mediana (wartość min; wartość max); †mg/l.

Certolizumab pegol w terapii zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

	Davis 2003		van der Heijde 2006			Calin 2004		Barkham 2010	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept 50 mg (1 x tydz.)	Etanercept 25 mg (2 x tydz.)	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept
Liczba pacjentów	139	138	51	155	150	39	45	20	20
Płeć męska [n(%)]	105 (75,5)	105 (76)	40 (78,4)	108 (69,7)	114 (76,0)	30 (77)	36 (80)	17 (85,0)	15 (75,0)
Wiek lata [średnia(SD)]	41,9 (18-65)	42,1 (24-70)	40,1 (10,9)	41,5 (11,0)	39,8 (10,7)	40,7 (11,4)	45,3 (9,5)	39,4 (10,1)	40,8 (9,7)
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	10,5 (0-35,3)	10,1 (0-30,7)	8,5 (6,8)	9,0 (8,7)	10,0 (9,1)	9,7 (8,2)	15,0 (8,8)	240 (7-360)	132 (25-540)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	109 (84)	108 (84)	-	-	-	-	-	-	-
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	59,6 (16,5)	58,1 (17,6)	61,1 (13,7)*	62,4 (17,0)*	59,4 (16,7)*	58,6*	61,0*	6,46 (1,74)	6,05 (1,71)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	56,3*	51,7*	59,7 (19,3)*	60,6 (20,3)*	57,7 (20,1)*	57,2*	60,2*	5,27 (1,81)	5,60 (1,98)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	63,5 (0-99)*	61,1 (7-100)*	63,1 (18,4)*	63,9 (19,2)*	63,5 (21,1)*	-	-	-	-
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	2,0 (0,2)	1,9 (0,2)	2,20 (2,29)	2,17 (2,46)	1,98 (2,08)	9,7**	15,4**	-	-
Inne stosowane leki [n(%)]									
Glikokortykosteroidy	20 (14)	18 (13)	9 (17,6)	19 (12,3)	16 (10,7)	6 (15,4)	7 (15,6)	-	-
LMPCh	43 (31)	44 (32)	17 (33,3)	65 (41,9)	55 (36,7)	16 (41)	16 (35,6)	-	-
NLPZ	128 (92)	126 (91)	40 (78,4)	124 (80,0)	127 (84,7)	33 (84,6)	40 (88,9)	-	-
Wcześniejsze leczenie antyTNFα	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*VAS 0-100; **mediana.

	Gorman 2002		SPINE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab
Liczba pacjentów	20	20	43	39	78	201	35	34	14	28
Płeć męska [n(%)]	18 (90)	13 (65)	39 (90,7)	37 (94,9)	68 (87,2)	157 (78,1)	22 (63)	23 (68)	11 (78,6)	23 (82,1)
Wiek lata [średnia(SD)]	39 (10)	38 (10)	48 (10)	46 (11)	41 (34; 47)**	40 (32; 47)**	39,0 (9,1)	40,6 (8,0)	39 (30-56)*	41 (28-74) [#]
Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)]	12 (9)	15 (10)	23 (11)	19 (10)	13,2 (3,7; 17,9)**	7,7 (3,3; 14,9)**	14,9 (9,3)	16,4 (8,3)	10 (0-35) [#]	132 (0-41) [#]
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	18 (90)	19 (95)	36 (83,7)	31 (79,5)	69 (88,5)	173 (86,5)	27 (86)	31 (91)	12 (86)	23 (96)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	-	-	58 (15)	64 (12)	6,5 (5,2; 7,1)**	6,6 (5,3; 7,6)**	-	-	6,4 (3-10) [#]	6,9 (2,11-9,26)*
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	3,2 (2,5)	4,5 (2,1)	57 (19)	63 (20)	6,0 (4,1; 7,2)**	5,7 (4,5; 7,1)**	-	-	6,0 (3,8-10) [#]	6,7 (1,9-9,63) [#]
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	-	-	5,8 (1,3)	5,7 (1,4)	4,0 (2,0; 6,0)**	4,0 (2,0; 5,0)**	-	-	-	-
ASDAS [średnia(SD)]	-	-	3,63 (0,76)	3,90 (0,71)	-	-	-	-	-	-
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)]	46,5 (25,3)*,†	65,0 (23,9)*,†	61 (20)†	70 (16)†	6,7 (4,7; 7,9)*, **	6,6 (4,8; 8,1)*, **	7,3 (1,7)	7,2 (1,6)	76,5 (33-100)*,†, #	63,5 (11-100)*,†, #
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	1,5 (1,2)	2,0 (1,8)	mg/l: 17 (19)	mg/l: 25 (31)	1,7 (0,7; 3,3)**	1,5 (0,7; 3,2)**	-	-	mg/l: 30 (13-60) [#]	mg/l: 30,5 (10-153) [#]
Inne stosowane leki [n(%)]										
Glikokortykosteroidy	2 (10)	5 (25)	-	-	-	-	-	-	3 (25)	5 (18)
LMPCh	7 (35)	8 (40)	-	-	-	-	-	-	4 (21)	10 (36)
NLPZ	19 (95)	16 (80)	-	-	-	-	-	-	12 (86)	25 (89)
Wcześniejsze leczenie antyTNFα	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*nocny ból, **mediana (IQR), †VAS 0-100; #średnia (zakres).

Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

	RAPID-axSpA		Bao 2014		Tam 2014		Hu 2012		Huang 2013	
	ZZSK	nr-axSpA	Placebo	Golimumab	Placebo	Golimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba pacjentów	178	147	105	108	21	20	20	26	115	229
Płeć męska [n(%)]	129 (72,5)	71 (48,3)	87 (82,9)	90 (83,3)	19 (90)	18 (90)	20 (100,0)	24 (92,3)	95 (82,6)	185 (80,8)
Wiek lata [średnia(SD)]	41,5 (11,6)	37,4 (11,8)	30,6 (8,60)	30,5 (10,27)	34,2 (10,0)	35,6 (9,93)	27,4 (7,2)	28,2 (6,9)	29,6 (7,5)	30,1 (8,7)
Czas trwania choroby [lata] [mediana(zakres)]	9,1 (0,3; 50,9)	5,5 (0,3; 41,5)	3,7 (3,88)**	4,2 (5,22)**	11,0 (6,0-17,5)*	8,0 (3,0-17,0)*	7,6 (4,6)	7,4 (5,7)	7,7 (4,7)	8,1 (6,0)
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	145 (81,5)	110 (74,8)	-	-	-	-	19 (95,0)	25 (96,2)	109 (94,8)	219 (95,6)
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n (%)]	178 (100,0)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
BASDAI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	6,4 (1,6)	6,5 (1,5)	6,5 (1,54)	6,6 (1,31)	-	-	6,2 (1,1)	5,9 (1,4)	6,2 (1,4)	6,0 (1,4)
BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)]	5,7 (2,2)	4,9 (2,3)	5,0 (2,38)	5,0 (2,35)	-	-	3,9 (2,0)	3,7 (2,1)	4,4 (2,3)	4,3 (2,3)
BASMI (0-10) [średnia(SD)]	4,4 (1,7)	3,2 (1,5)	3,8 (1,61)	4,0 (1,88)	-	-	-	-	3,4 (1,5)	3,4 (1,4)
ASDAS [średnia(SD)]	4,0 (0,9)	3,8 (0,9)	-	-	-	-	4,0 (0,9)	3,7 (0,8)	3,7 (1,0)	3,7 (0,9)
CRP (mg/dl) [średnia(SD)]	145 (81,5)	110 (74,8)	-	-	-	-	mg/l: 32,1 (29,1)	mg/l: 24,6 (23,2)	mg/ml: 23,0 (30,0)	mg/ml: 22,4 (24,0)
Glikokortykosteroidy	-	-	5 (4,8)	5 (4,6)	0*	1 (5)*	-	-	5 (4,3)	8 (3,5)
LMPCh	63 (35,4)	37 (25,2)	23 (21,9)**	21 (19,4)**	3 (14)**	3 (15)**	-	-	-	-
Inne stosowane leki [n(%)]			56 (53,3)†	58 (53,7)†	4 (19)†	4 (20)†	-	-	-	-
NLPZ	162 (91,0)	123 (83,7)	76 (72,4)	72 (66,7)	21 (100)††	17 (85)††	-	-	90 (78,3)	182 (79,5)
Wcześniejsze leczenie antyTNFα	36 (20,2)	16 (10,9)	-	-	-	-	-	-	-	-

*przedział międzykwartylowy, **[średnia(SD)], ***wartość wyrażona za pomocą CRP, *prednizolon, **metotretksat, †sulfasalazyna; ††COX-2 inhibitor.

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	RAPID-axSpA			GO-RAISE		ATLAS		M03-606		Huang 2013		Hu 2012	
	Placebo	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Placebo	Golimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab	Placebo	Adalimumab
Liczba randomizowanych pacjentów	107	111	107	78	138	107	208	44	38	115	229	20	26
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	12 (11,2)	6 (5,5)	9 (8,4)	2 (2,6)*	10 (7,3)*	6 (5,6)	13 (6,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	4 (3,5)	8 (3,5)	bd	bd
Przyczyna nieukończenia, n (%)													
Brak efektu terapeutycznego	2 (1,9)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,7)	-	-	2 (4,5)	0 (0,0)	-	-	-	-
Pacjenci utraceni z obserwacji	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)	1 (1,3)	2 (1,5)	1 (0,9)	2 (1,0)	-	-	3 (2,6)	0 (0,0)	-	-
Zdarzenia niepożądane	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)	1 (1,3)	4 (2,9)	2 (1,9)	5 (2,4)	-	-	0 (0,0)	7 (3,1)	-	-
Pacjenci wycofani	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)	-	-	1 (0,9)	5 (2,4)	-	-	0 (0,0)	1 (0,4)	-	-
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne	6 (5,6)	-	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (2,2)	2 (1,9)	4 (1,9)	-	-	1 (0,9)	0 (0,0)	-	-

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

Certolizumab pegol w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

	Bao 2014		Tam 2014		Davis 2003		van der Heijde 2006			Calln 2004	
	Placebo	Golimumab	Placebo	Golimumab	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept 25mg	Etanercept 50 mg	Placebo	Etanercept
Liczba randomizowanych pacjentów	105	108	21	20	139	138	51	150	155	39	45
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	4 (3,8)	6 (5,6)	1 (5)	1 (5)	19 (13,7)	12 (8,7)	7 (13,7)	14 (9,3)	14 (9,0)	0 (0,0)	2 (4,4)
Przyczyna nieukończenia, n (%)											
Brak efektu terapeutycznego	-	-	-	-	13 (9,4)	3 (2,2)	3 (5,9)	3 (2,0)	2 (1,3)	2 (10,0)	0 (0,0)
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	1 (0,9)	-	-	1 (0,7)	2 (1,5)	0 (0,0)	8 (5,3)	6 (3,9)	-	-
Zdarzenia niepożądane	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (5)	1(5)	1 (0,7)	7 (5,1)	-	-	-	-	-
Pacjenci wycofani	3 (2,9)	3 (2,8)	-	-	4 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,0)	2 (1,3)	5 (3,2)	0 (0,0)	2 (4,4)
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	-	-	2 (3,9)	1 (0,7)	1 (0,6)	-	-
Inne	-	1 (0,9)	-	-	-	-	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

	Barkham 2010		Gorman 2002		SPINE		ASSERT		Braun 2002		Marzo-Ortega 2005	
	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Etanercept	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab	Placebo	Infliksymab
Liczba randomizowanych pacjentów	20	20	20	20	43	39	78	201	35	35	14	28
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)	bd	bd	2 (10,0)	1 (5,0)	4 (9,3)	1 (2,6)	2 (2,6)	4 (2,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	5 (35,7)	2 (7,1)
	Przyczyna nieukończenia, n (%)											
Brak efektu terapeutycznego	-	-	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	-	1 (0,5)	-	-	4 (28,6)	-
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,3)	2 (1,0)	-	-	-	-
Pacjenci wycofani	-	-	-	-	-	-	1 (1,3)	-	-	-	-	-
Decyzja pacjenta	-	-	-	-	1 (2,3)	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Inne	-	-	0 (0,0)	1 (5,0)	-	-	-	1 (0,5)	-	1 (2,9)	1 (7,1)	2 (7,1)

Aneks 7. Punkty końcowe oceny skuteczności uwzględnione w badaniach

Badanie	Punkty końcowe
RAPID-axSpA	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS20 w 24 tygodniu, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wyniku w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja ASAS, remisja BASDAI50. • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 14. tygodniu badania.
GO-RAISE	<ul style="list-style-type: none"> • ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6, BASDAI, BASMI, BASFI, ból pleców, ból nocny, całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36). • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania.
ATLAS	<ul style="list-style-type: none"> • ASAS 5/6, ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, BASDAI 50, ruchomość klatki piersiowej, MASES, SJC (44), TJC (46), BAS-G, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ból nocny, jakość życia.
M03-606	<ul style="list-style-type: none"> • ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12. tygodniu badania.
Huang 2013	<ul style="list-style-type: none"> • ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6, BASDAI50, PTGA, ból pleców (VAS), BASDAI, ocena sztywności, aktywność choroby w ocenie lekarza (VAS), TJC, SJC, MASES, BASMI, ruchomość klatki piersiowej, jakość życia (SF-36).
Hu 2012	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI, BASFI, CRP, ASDAS.
Calin 2004	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS. • Liczba pacjentów z odpowiedzią ASAS 20 w 2., 4. i 8. tygodniu badania, ASAS 50, ASAS 70, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej. • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS.
Gorman 2002	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ogólna ocena aktywności przez lekarza, zapalenie przyczepów ścięgniętych, ocena bolesności stawów obwodowych. • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12 tygodniu badania.
Davis 2003	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 50, ASAS 70, częściowa remisja wg ASAS, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej, SJC (68), TJC (70).
van der Heijde 2006	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 12 tygodniu badania. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 40, ASAS 5/6, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, nocny ból, ból pleców, BASFI, BASDAI, ruchomość klatki piersiowej.

Badanie	Punkty końcowe
Barkham 2008	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: poprawa niezdolności do wykonywania pracy. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ocena aktywności choroby w skali BASDAI, ocena funkcjonowania w skali BASFI, ocena jakości życia ASQol.
SPINE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: znormalizowane pole powierzchni pod krzywą dla odpowiedzi BASDAI pomiędzy tygodniem 0. a 12. • <u>Pozostałe punkty końcowe</u>: ocena funkcjonowania w skali BASFI, ruchomości w skali BASMI, zmiana poziomu CRP, ocena funkcji oddechowych.
ASSERT	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 24. tygodniu badania (ASAS20). • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS40, częściowa remisja ASAS, ocena aktywności choroby, jakość życia.
Braun 2002	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: BASDAI50 w 12. tygodniu badania. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: poprawa w ocenie VAS dla bólu kręgosłupa, BASFI, BASMI, zmiana stężenia CRP, jakość życia (SF-36).
Marzo-Ortega 2005	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: zmiana oceny w skali BASDAI w 4, 10 i 30 tygodniu. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: ASAS 20, BASDAI50.
Bao 2014	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 14. tygodniu badania. • ASAS 40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6, BASFI, BASMI, BASDAI, JSEQ, jakość życia (SF-36).
Tam 2014	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: progresja subklinicznej miażdżycy. • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: zmiana sztywności tętnic w 12. miesiącu w porównaniu do wartości wyjściowej; zmiana liczby i funkcji komórek progenitorowych śródbłonna • Zmiana aktywności choroby i wskaźników zapalenia (ESR, CRP, BASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS).

Aneks 8. Podsumowanie metodyki badań

Badanie	RAPID-axSpA	GO-RAISE	ATLAS	M03-606	Huang 2013
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	83 ośrodki, Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska	57 ośrodków, USA, Kanada, Europa, Azja	43 ośrodki, USA, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	11 ośrodków, Kanada	9 ośrodków, Chiny
Liczebność populacji	325	356	315	82	344
Czas obserwacji	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	24 tyg.	12 tyg.
Populacja	Chorzy spełniający kryteria ASAS dla spondyloartropatii osiowej	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; co najmniej 2 z 3: BASDAI \geq 4, ból pleców \geq 4, poranna sztywność \geq 1 godz.	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; brak skuteczności leczenia 1 \geq NLPZ albo 1 \geq LMPCh, min. 2 z 3: BASDAI \geq 4, ból \geq 40, poranna sztywność \geq 1	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia 1 \geq NLPZ
Porównywane interwencje, n	Certolizumab 200 mg Q2W, n=111 Certolizumab 400 mg Q4W, n=107 Placebo, n=107	Golimumab 50 mg/co 4.tyg, n=138 Golimumab 100 mg/co 4.tyg, n=140 Placebo, n=78	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg, n=208 Placebo, n=107	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg, n=38 Placebo, n=44	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg, n=229 Placebo, n=115
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez UCB Pharma	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez Abbott Laboratories	Opisany, badanie sponsorowane przez AbbVie
Analiza ITT	Tak, mITT dla bezpieczeństwa	Tak	mITT	Tak	mITT
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami)	H: superiority Wyższa skuteczność golimumabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (20% w grupie placebo, 35% i 60% -	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (28% w grupie placebo i 59% w grupie otrzymującej adalimumab)	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (różnica 31 punktów procentowych)	H: superiority Wyższa skuteczność adalimumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (30% w grupie placebo i 50% w grupie otrzymującej adalimumab)

golimumab: pacjenci z CRP
 $\geq 1,5$ mg/dl i CRP $< 1,5$ mg/dl)

Badanie	Márzo-Ortega 2005	Hu 2012	Caliñ 2004	van der Heijde 2006
Metoda badania	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	1 ośrodek, Wielka Brytania	1 ośrodek, Chiny	14 ośrodków, Belgia, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania	38 ośrodków, Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, Polska, Portugalia, Hiszpania, Wielka Brytania
Liczebność populacji	42	46	84	356
Czas obserwacji, tyg.	30 tyg.	12 tyg.	12 tyg.	12 tyg.
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; aktywna choroba; brak skuteczności leczenia \geq NLPZ	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; zapalenie kręgosłupa ≥ 30 , wynik ≥ 30 dla min. 2 z 3: ból pleców	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna ≥ 30 , wynik ≥ 30 dla co najmniej 2 kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, średnia bólu nocnego i bólu ogólnie, BASFI
Porównywane interwencje, n	Infliksymab 5 mg/kg, n=28 Placebo, n=14	Adalimumab 40 mg/co 2 tyg., n=26 Placebo, n=20	Etanercept 25 mg/2 razy w tyg., n=45 Placebo, n=39	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=150 Etanercept 50 mg 1 x tydz., n=155 Placebo, n=51
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Schering-Plough	Nieopisany	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Research	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals
Analiza ITT	mITT	Brak danych	Tak	mITT
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo (30% w grupie placebo i 80% w grupie infliksymabu)	H: brak danych	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (35% pacjentów w grupie placebo i 75% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: non-inferiority Leczenie etanerceptem podawanym w dawce 50 mg raz na tydzień nie jest gorsze od leczenia etanerceptem podawanym w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu

Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Badanie	Davis 2003	Gorman 2002	Barkham 2008	SPINE
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	28 ośrodków, USA, Kanada, Holandia, Niemcy, Francja	Kalifornia	1 ośrodek, Wielka Brytania	21 ośrodków, Francja, Niemcy, Holandia, Węgry
Liczebność populacji	277	40	40	82
Czas obserwacji, tyg.	24 tyg.	16 tyg.	12 tygodni	12 tygodni
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; sztywność poranna ≥ 30 min, wynik ≥ 30 dla min. 2 z 3: całkowita ocena aktywności choroby szacowana przez pacjenta, ból pleców, BASFI	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; ból pleców, poranna sztywność trwająca co najmniej 45 min, aktywność choroby oceniona przez pacjenta i lekarza co najmniej jako średnia	Chory z ZZSK rozpoznany wg zmodyfikowanych kryteriów New York; spełnienie co najmniej 2 z 3 kryteriów: BASDAI ≥ 40 , ocena bólu ≥ 40 (VAS 0-100), poranna sztywność trwająca ≥ 45 minut	Chory z rozpoznany ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów New York, aktywnością choroby ocenioną w skali BASDAI ≥ 40 , nieskutecznie leczeni co najmniej 2 NLPZ, brak leczenia lekami z grupy antagonistów TNF
Porównywane interwencje, n	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=138 Placebo, n=139	Etanercept 25 mg 2 x tydz., n=20 Placebo, n=20	Etanercept 25 mg 2 x tydz (n=20) Placebo (n=20)	Etanercept 50 mg 1 x tydz (n=39) Placebo (n=43)
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex Corporation i Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Immunex	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals	Opisany, badanie sponsorowane przez Wyeth Pharmaceuticals
Analiza ITT	mITT	Tak	Tak	mITT
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (40% pacjentów w grupie placebo i 65% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (27% pacjentów w grupie placebo i 71% pacjentów w grupie otrzymującej etanercept)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu do zmiany na skali AS-WIS (4 pkt. w grupie pacjentów przyjmujących etanercept i 2 pkt. w grupie przyjmujących placebo)	H: superiority Wyższa skuteczność etanerceptu niż placebo w odniesieniu pierwszorzędowego punktu końcowego

Badanie	ASSERT	Braun 2002	Bao 2014	Tam 2014
Metoda badania	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	33 ośrodki, USA, Kanada, Europa	Brak danych	12 ośrodków, Chiny	1 ośrodek, Chiny
Liczebność populacji	279	70	213	41
Czas obserwacji, tyg.	24 tyg.	12 tyg.	24 tyg.	12 miesięcy
Populacja	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI \geq 4, ból \geq 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI \geq 4, ból \geq 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI \geq 4, ból \geq 4	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI \geq 4, ból \geq 4
Porównywane interwencje, n	Inflixymab 5 mg/kg, n=201 Placebo, n=78	Inflixymab 5 mg/kg, n=35 Placebo, n=35	Golimumab 50 mg, n=108 Placebo, n=105	Golimumab 50 mg, n=20 Placebo, n=21
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane	Opisane w materiałach dodatkowych	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Nie	Tak
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez Centocor	Opisany, badanie sponsorowane przez Essex Pharma	Opisany, badanie sponsorowane przez Janssen Research & Development	Opisany, badanie sponsorowane przez Janssen Pharmaceutical (Hong Kong)
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20 (25% pacjentów w grupie placebo, 60% pacjentów w grupie infliksymabu)	H: superiority Wyższa skuteczność infliksymabu niż placebo (<20% w grupie placebo i 60% w grupie infliksymabu)	H: brak danych	H: brak danych

Aneks 9. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health

W rejestrze badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnym na stronie clinicaltrials.gov zidentyfikowano 3 badania dla certolizumabu mające status badań w trakcie rekrutacji uczestników, spełniające kryteria włączenia do przeglądu lub mające charakter badań efektywności praktycznej.

NCT	Nazwa badania	Faza badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie ClinicalTrials.gov	Status	Zidentyfikowane publikacje
NCT02132234	Effects of Biological Treatment on Blood Pressure and Endothelial Function in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis	IV	Etanercept Adalimumab Certolizumab Infliximab	Placebo	Nie	Badanie w trakcie rekrutacji uczestników.	Brak
NCT02354105	A Study to Assess the Effectiveness of Certolizumab Pegol in Patients With Axial Spondyloarthritis in Daily Life (CIMAX)	badanie obserwacyjne	Certolizumab	-	Nie	Badanie w trakcie rekrutacji uczestników.	Brak
NCT01590966	Scintigraphic Detection of the Biodistribution of Tumor Necrosis Factor With a Radiolabeled Anti-TNF α in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Active Axial and Peripheral Spondyloarthritis (SCINTRA)	III	Certolizumab	immunoscintygrafia za pomocą znakowanego radioizotopami certolizumabu	Nie	Badanie w trakcie rekrutacji uczestników.	Brak

Aneks 10. Kryteria rozpoznania ASAS

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii według ASAS²

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

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

a - Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym:

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

b - Cechy spondyloartropatii

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

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

EMA

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie Europejskiej Agencji do spraw Leków, najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cimzia (występujące u od 1 do 10 pacjentów na 100) to: zakażenia bakteryjne, w tym ropnie, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, brodawczak i grypa), zaburzenia eozynofilowe, leukopenia, nudności, bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak drętwienie, mrowienie, pieczenie), nadciśnienie, zapalenie wątroby, w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, wysypka, gorączka, ból, astenia (osłabienie), świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Preparatu Cimzia nie należy stosować u osób, u których występuje nadwrażliwość na certolizumab pegol lub którykolwiek z pozostałych składników. Nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.⁴⁵

EPAR

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

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

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

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

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

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

Gruźlica

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

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

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

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

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Cimzia należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego również w przypadku pacjentów, którzy mieli w przeszłości czynną lub utajoną gruźlicę i u których nie jest możliwe potwierdzenie przebycia odpowiedniego leczenia oraz u pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku utajonej gruźlicy. Jeśli

istnieje jakiegokolwiek podejrzenie występowania gruźlicy utajonej, niezależnie od wykonanych szczepień BCG, przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy rozważyć przeprowadzenie biologicznych badań przesiewowych w kierunku gruźlicy.

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

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

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

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

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Cimzia, powinni być starannie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania reaktywacji HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Cimzia i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

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

Raki skóry

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

Nowotwory złośliwe u dzieci i młodzieży

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

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)

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

Zastoinowa niewydolność serca

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

Reakcje hematologiczne

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

Zaburzenia neurologiczne

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

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

Reakcje nadwrażliwości

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

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

Immunosupresja

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

Autoimmunizacja

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

Szczepienia

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

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

Jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych

W badaniach klinicznych, w których stosowano jednocześnie anakinrę (antagonista interleukiny-1) lub abatacept (modulator CD28) w skojarzeniu z innym antagonistą TNF - etanerceptem, donoszono o występowaniu ciężkich zakażeń oraz neutropenii, bez dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z zastosowaniem antagonisty TNF w monoterapii. Biorąc pod uwagę charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego innym antagonistą TNF z abataceptem lub anakinrą, podobne działania toksyczne mogą występować w przypadku połączenia anakinry lub abataceptu z innymi antagonistami TNF. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Cimzia w skojarzeniu z anakinrą lub abataceptem.

Operacje chirurgiczne

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

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

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

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

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

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

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ produktu Cimzia na jakość nasienia, 20 zdrowych mężczyzn zrandomizowano do grupy, której podskórnie podano jedną dawkę 400 mg produktu Cimzia lub do grupy placebo. W 14-tygodniowym okresie obserwacji nie zaobserwowano wpływu produktu Cimzia na parametry jakości nasienia względem placebo.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Działania niepożądane

Osiowa spondyloartropatia

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszszowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Rzadko Nieznana	rak z komórek Merckela*

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

Certolizumab pegol w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

	Rzadko	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
	Często	nudności
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
	Często	wysypka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

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

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

Zakażenia

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

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

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

Autoimmunizacja

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

reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznany. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Przedawkowanie

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

URPL

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

FDA

3 listopada 2011⁴⁶, 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 07.09.2011⁴⁷ 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 18.04.2014⁴⁸ oraz w komunikacie z dnia 14.04.2014⁴⁹ 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 04.08.2009⁵⁰ 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, drożdżycyca, aspergiloza, kandydoza, i inne zakażenia

oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic;

- pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygenu i miana przeciwciał w surowicy;
- w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych;
- leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych.⁵¹

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.⁵²

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.⁵²

W kwietniu 2009 roku Agencja wydała ostrzeżenie na temat ryzyka **poważnych infekcji** w przypadku preparatu Cimzia do wstrzykiwań. Wg FDA, pacjenci leczeni preparatem Cimzia mają zwiększone ryzyko rozwinięcia poważnych infekcji obejmujących różne układy narządów oraz miejsca, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. Pacjenci leczeni preparatem Cimzia mogą otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem żywych lub żywych atenuowanych. Nie są dostępne dane na temat odpowiedzi na żywe szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia.⁵³

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.⁵⁴

Inne

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa adalimumabu pod względem występowania **neuroendokrynnego raka skóry**, w którym autorzy odwołują się również do danych dotyczących certolizumabu pegol. Wskazują, że w dniu 10 stycznia 2012 roku w bazie Uppsala Monitoring Centre WHO odnaleziono jeden raport dotyczący przypadku neuroendokrynnego raka skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 7 raportów dla adalimumabu, 14 dla etanerceptu, 10 dla infliksymabu i 0 dla golimumabu). Na dzień 23 listopada 2011 roku w bazie Eudravigilance odnaleziono 2 raporty dotyczące przypadków neuroendokrynnego raka

skóry związanego ze stosowaniem certolizumabu (dla porównania, odnaleziono 8 raportów dla adalimumabu, 12 dla etanerceptu, 18 dla infliksymabu i 0 dla golimumabu).⁵⁵

MHRA

W Wielkiej Brytanii stosuje się następujące inhibitory TNF- α : adalimumab, certolizumab, etanercept i infliksymab. Zgodnie informacjami zawartymi na stronie internetowej 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.

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.

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.

Aneks 12. Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania

Tabela 109. 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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200	1050.4, blokery TNF - golimumab	3881,68	3881,68	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4363,63	4363,63	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Infliximabum	inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1663,58	1508,22	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	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 - infliksimab	2219,49	1508,22	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1508,22	1508,22	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nazwa programu lekowego	Poziom odpłatności
Etanerceptum	strzykawce, 50 mg Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazikz alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	4195,8	4195,8	B.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne
Etanerceptum	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.36. Leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)	bezpłatne

Aneks 13. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z badania RAPID-axSpA w populacji łącznej pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.

Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	85 (76,6)	107	67 (62,6)	1,22 (1,02; 1,46)	7,16 (3,8; 53,4)
400 mg	107	80 (74,8)	107	67 (62,6)	1,19 (0,99; 1,43)	-
200+400 mg	218	165 (75,7)	107	67 (62,6)	1,21 (1,03; 1,43)	7,65 (4,2; 43,9)

Tabela 111. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	4 (3,6)	107	5 (4,7)	0,77 (0,21; 2,80)
400 mg	107	7 (6,5)	107	5 (4,7)	1,40 (0,46; 4,27)
200+400 mg	218	11 (5,0)	107	5 (4,7)	1,08 (0,38; 3,03)

* należy podkreślić niską częstość zdarzeń.

Tabela 112. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w ocenie badaczy) – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	4 (3,6)	107	7 (6,5)	0,55 (0,17; 1,83)
400 mg	107	3 (2,8)	107	7 (6,5)	0,43 (0,11; 1,61)
200+400 mg	218	7 (3,2)	107	7 (6,5)	0,49 (0,18; 1,36)

* należy podkreślić niską częstość zdarzeń; ** należy podkreślić niską częstość zdarzeń.

Tabela 113. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	2 (1,8)	107	2 (1,9)	0,96 (0,14; 6,72)
400 mg	107	4 (3,7)	107	2 (1,9)	2,00 (0,37; 10,69)
200+400 mg	218	6 (2,8)	107	2 (1,9)	1,47 (0,30; 7,17)

* należy podkreślić niską częstość zdarzeń.

Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	41 (36,9)	107	22 (20,6)	1,80 (1,15; 2,80)	6,11 (3,5; 21,9)
400 mg	107	36 (33,6)	107	22 (20,6)	1,64 (1,04; 2,59)	7,64 (4,0; 76,7)
200+400 mg	218	77 (35,3)	107	22 (20,6)	1,72 (1,14; 2,60)	6,77 (4,0; 20,8)

Tabela 115. Infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)		
200 mg	111	43 (38,7)	107	25 (23,4)	1,66 (1,09; 2,51)	6,50 (3,6; 30,5)
400 mg	107	41 (38,3)	107	25 (23,4)	1,64 (1,08; 2,49)	6,69 (3,7; 36,5)
200+400 mg	218	84 (38,5)	107	25 (23,4)	1,65 (1,13; 2,42)	6,59 (3,9; 20,5)

Tabela 116. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	2 (1,8)	107	0 (0,0)	4,82 (0,23; 99,28)
400 mg	107	0 (0,0)	107	0 (0,0)	-
200+400 mg	218	2 (0,9)	107	0 (0,0)	2,47 (0,12; 50,92)

* należy podkreślić niską częstość zdarzeń.

Tabela 117. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).

Dawka	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
200 mg	111	6 (5,4)	107	3 (2,8)	1,93 (0,49; 7,51)
400 mg	107	4 (3,7)	107	3 (2,8)	1,33 (0,31; 5,82)
200+400 mg	218	10 (4,6)	107	3 (2,8)	1,64 (0,46; 5,82)

* należy podkreślić niską częstość zdarzeń.

Aneks 14. Ryzyko związane ze stosowaniem certolizumabu w oparciu o Development Safety Update Report Number 5 (PSUR)

Tabela 118. Poważne, zidentyfikowane rodzaje ryzyka.⁸

Ryzyko	Dane kliniczne
Zakażenia obejmujące gruźlicę i poważne zakażenia oportunistyczne	<p>W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu, poważne zakażenia odnotowano u 11 pacjentów (3,5%) (8 pacjentów z grupy CZP* 200 mg, 3 pacjentów z grupy CZP 400 mg). Do najczęściej występujących poważnych zakażeń wg HLT** należy zakażenie gruźlicą (4 pacjentów (1,3%)) oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych i infekcje płuc (3 pacjentów (1,0%)). Żadne inne poważne zdarzenia nie zostały zgłoszone przez więcej niż jednego pacjenta. Z wyjątkiem dwóch zakażeń przetyku (1 poważne, 1 niepoważne), nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych, rzadkich lub oportunistycznych zakażeń.</p>
Umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca (NYHA III/IV)	<p>Pojedyncze, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, odnotowano podczas podwójnie zaślepionego okresu leczenia (częstoskurcz komorowy, RAPID-axSpA). Zdarzenie uznano za ciężkie, prawdopodobnie nie mające związku z badanym lekiem. W wyniku tego zdarzenia, badanie leku zostało tymczasowo przerwane. Zarówno w trakcie zaślepionego okresu dawkowania oraz otwartego okresu leczenia, nie odnotowano żadnych dodatkowych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>
Reakcje nadwrażliwości	<p>Zgłaszane przypadki były poważne, zostały uznane za ciężkie i związane z badanym lekiem. Badany lek został odstawiony na stałe.</p>
Nowotwory złośliwe obejmujące chłoniaka, białaczkę, raka z komórek Merckela (MCC), T-komórkowego chłoniaka wątroby i śledziony (HSTCL), czerniaka	<p>W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu odnotowano 1 potencjalnie złośliwy nowotwór (nowotwór płuc) u jednego pacjenta z grupy CPZ 200 mg. Pacjent miał 41 lat, zdarzenie zostało uznane za łagodne, niepoważne, mało prawdopodobne, aby związane było z badanym lekiem oraz nie przyczyniło się do jakiegokolwiek zmiany badanego leku. W okresie podwójnego zaślepienia nie odnotowano żadnych nowotworów.</p>
Zaburzenia demielinizacyjne	<p>W badaniu RAPID- axSpA 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, niedokrwistości, neutropenii, zmniejszenia liczby płytek krwi, zmniejszenia liczby neutrofilii i krwinek białych we wszystkich grupach przyjmujących CPZ była niska (odpowiednio: 1,6%, 1,0%, 1,0%, 0,6%, 0,3% i 0,3%). Wszystkie z tych zdarzeń miały charakter łagodny lub umiarkowany.</p>

⁸ 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).

Ryzyko	Dane kliniczne
Toczeń i toczeń jako choroba	W badaniu RAPID- axSpA nie odnotowano żadnych przypadków toczenia lub toczenia jako choroby.
Immunogenność, w tym sarkoidoza	W badaniu RAPID- axSpA nie odnotowano żadnych przypadków sarkoidozy.
Wystąpienie lub nasilenie się łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp)	Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń łuszczycy, bądź łuszczycy krostkowej dłoni i stóp (RAPID- axSpA). W całym okresie gromadzenia danych klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa certolizumabu odnotowano 2 zdarzenia łuszczycy krostkowej dłoni i stóp, u dwóch pacjentów (0,6%), które przyczyniły się do przerwania badania (RAPID- axSpA).
Zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie wątroby typu B, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza	W badaniu RAPID-axSpA, nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, lub zdarzeń prowadzących do przerwania badania. W badaniu RAPID-axSpA, nie odnotowano żadnych przypadków reaktywacji zapalenia wątroby typu B.

* certolizumab pegol, **HLT – high level term, ***PT – preferred term

Tabela 119. Poważne, potencjalne rodzaje ryzyka.⁹

Ryzyko	Dane kliniczne
Niedokrwienne incydenty sercowe	Pojędyncze, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, odnotowano podczas podwójnie zaślepiętego okresu leczenia (częstoskurcz komorowy, RAPID-axSpA). Zdarzenie uznano za ciężkie, prawdopodobnie nie mające związku z badanym lekiem. W wyniku tego zdarzenia, badanie leku zostało tymczasowo przerwane. Zarówno w trakcie zaślepiętego okresu dawkowania oraz otwartego okresu leczenia, nie odnotowano żadnych dodatkowych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Poważne zdarzenia krwawienia	W badaniu RAPID- axSpA nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń krwawienia.

⁹ 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 15. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	1.1.3 Epidemiologia	
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	1.3 Komparatory 1.1.6.3.2 Program lekowy	1.3.1 – uzasadnienie doboru komparatorów 1.3.2 – charakterystyka poszczególnych komparatorów
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych 4 Wyniki Aneksy 1, 2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdziale 3.1, strategię wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1, natomiast włączone prace – w Aneksie 2
Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie: charakterystyki badanej populacji,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
4 charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	2. Cel pracy 3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania	
5 Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2 Badania wtórne	W rozdziale 4.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria

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

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Aneks 8	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	Aneks 5	Wyjściowe dane demograficzne
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Aneks 8	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Aneks 7	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Aneks 6	Przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów wraz z liczbami i odsetkami
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Aneks 8	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5 Analiza wyników badań pierwotnych	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 11	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	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 ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.....	23
Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące interwencji we wskazaniu: ciężka, aktywna postać ZZSK.....	26
Tabela 3. Stanowiska Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	31
Tabela 4. Stanowiska Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	37
Tabela 5. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	40
Tabela 6. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby.	51
Tabela 7. Ocena włączonych badań pierwotnych wg skali JADAD.....	67
Tabela 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.	72
Tabela 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.	72
Tabela 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	72
Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo.	73
Tabela 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.	74
Tabela 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.	75
Tabela 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.	75
Tabela 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo.....	76
Tabela 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.	77
Tabela 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	78
Tabela 18. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	79
Tabela 19. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	79
Tabela 20. Odpowiedź ASAS20 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	80
Tabela 21. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.	81
Tabela 22. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.	82
Tabela 23. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	82
Tabela 24. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo.	82

Tabela 25. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	83
Tabela 26. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 27. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	84
Tabela 28. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	85
Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	85
Tabela 30. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	86
Tabela 31. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	87
Tabela 32. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	87
Tabela 33. Odpowiedź ASAS40 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	88
Tabela 34. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.....	89
Tabela 35. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.....	89
Tabela 36. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	90
Tabela 37. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	90
Tabela 38. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	91
Tabela 39. Zmiana wyniku w skali ASDAS – certolizumab pegol 200 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.....	92
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali ASDAS – certolizumab pegol 400 mg vs adalimumab lub etanercept – porównanie pośrednie.....	92
Tabela 41. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.....	93
Tabela 42. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.....	94
Tabela 43. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	94
Tabela 44. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. lub 14. tygodniu – golimumab vs placebo.....	94
Tabela 45. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	95
Tabela 46. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	96
Tabela 47. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	96
Tabela 48. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	97

Tabela 49. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	97
Tabela 50. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	98
Tabela 51. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	99
Tabela 52. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	99
Tabela 53. Odpowiedź BASDAI50 – certolizumab pegol 200 + 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	100
Tabela 54. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.....	101
Tabela 55. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.....	101
Tabela 56. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	102
Tabela 57. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu, badanie Tam 2014 – golimumab vs placebo.....	102
Tabela 58. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	103
Tabela 59. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	103
Tabela 60. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	104
Tabela 61. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 24. tygodniu – etanercept vs placebo.....	104
Tabela 62. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	105
Tabela 63. Zmiana wyniku w skali BASDAI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	106
Tabela 64. Zmiana wyniku w skali BASDAI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	106
Tabela 65. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.....	107
Tabela 66. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.....	108
Tabela 67. Zmiana wyniku w skali BASMI w 14. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	108
Tabela 68. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	109
Tabela 69. Zmiana wyniku w skali BASMI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	110
Tabela 70. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – etanercept vs placebo.....	110
Tabela 71. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.....	110
Tabela 72. Zmiana wyniku w skali BASMI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	112
Tabela 73. Zmiana wyniku w skali BASMI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	112
Tabela 74. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 200 mg vs placebo.....	113
Tabela 75. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – certolizumab 400 mg vs placebo.....	113
Tabela 76. Zmiana wyniku w skali BASFI w 14. i 24. tygodniu – golimumab vs placebo.....	114
Tabela 77. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	115

Tabela 78. Zmiana wyniku w skali BASFI w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo.....	116
Tabela 79. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – etanercept vs placebo.	116
Tabela 80. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – infliksymab vs placebo.	117
Tabela 81. Zmiana wyniku w skali BASFI – certolizumab pegol 200 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	119
Tabela 82. Zmiana wyniku w skali BASFI – certolizumab pegol 400 mg vs golimumab, adalimumab, etanercept lub infliksymab – porównanie pośrednie.....	119
Tabela 83. Badanie RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs do tygodnia 16. w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją „early escape”)......	122
Tabela 84. Badanie RAPID-axSpA – TEAEs do tygodnia 16. w fazie badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej (do 24. tygodnia, przed opcją „early escape”)......	122
Tabela 85. RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. <i>Preferred Term</i> , PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP do 16. tygodnia w 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	123
Tabela 86. RAPID-axSpA – infekcje i zakażenia zgodnie z klasyfikacją SOC do 16. tygodnia 24-tygodniowej fazy badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	124
Tabela 87. RAPID-axSpA – zakażenie górnych dróg oddechowych (HLT) do 16. tygodnia z 24-tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	125
Tabela 88. RAPID-axSpA – poważne TEAE do 16. tygodnia w 24-tygodniowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	125
Tabela 89. RAPID-axSpA – poważne infekcje i zakażenia (SOC) do 16. tygodnia 24-tygodniowej fazy badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	126
Tabela 90. Narażenie pacjenta na lek CZP do 24. tygodnia badania RAPID-axSpA.....	126
Tabela 91. Badanie RAPID-axSpA – ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24-tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	127
Tabela 92. Badanie RAPID-axSpA – ogólne podsumowanie TEAEs podczas 24-tygodniowego badania z podwójnie ślełą próbą (skorygowane o czas ekspozycji).....	128
Tabela 93. RAPID-axSpA – posumowanie TEAE zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. <i>Preferred Term</i> , PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP w 24-tyg. badaniu z podwójnie ślełą próbą i placebo w grupie kontrolnej.....	128
Tabela 94. RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki – do 96 tygodnia).....	130
Tabela 95. RAPID-axSpA – podsumowanie TEAEs zgodnie z SOC i zalecanymi terminami (ang. <i>Preferred Term</i> , PT) z częstością występowania co najmniej 3% we wszystkich grupach CZP podczas obu faz badania łącznie (badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej oraz fazy otwartego badania z zaślepieniem dawki (do 96. tygodnia).....	131
Tabela 96. Porównanie TEAE z badania RAPID-axSpA i programu badania klinicznego dla RZS.	139
Tabela 97. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu leków na rynek.....	142
Tabela 98. Publikacje zidentyfikowane w toku przeglądu literatury, odnoszące się do porównania bezpieczeństwa biologicznych DMARDs.....	160

Tabela 99. Częstość występowania infekcji podczas stosowania bDMARDs w RZS (Tran 2013).....	164
Tabela 100. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.....	169
Tabela 101. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.....	170
Tabela 102. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.....	170
Tabela 103. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania pierwotne, 24.09.2015.....	176
Tabela 104. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania pierwotne, 24.09.2015.....	177
Tabela 105. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania pierwotne, 24.09.2015.....	178
Tabela 106. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – badania wtórne, 24.09.2015.....	178
Tabela 107. Strategia przeszukiwania Cochrane Library – badania wtórne, 24.09.2015.....	179
Tabela 108. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – badania wtórne, 24.09.2015.....	180
Tabela 109. Refundowane technologie opcjonalne - określenie sposobu i poziomu finansowania.....	229
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane ogółem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	231
Tabela 111. Poważne zdarzenia niepożądane – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	231
Tabela 112. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w ocenie badaczy) – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	231
Tabela 113. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	232
Tabela 114. Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	232
Tabela 115. Infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	232
Tabela 116. Poważne infekcje – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	232
Tabela 117. Infekcje górnych dróg oddechowych – certolizumab vs placebo (24-tyg. obserwacji).....	233
Tabela 118. Poważne, zidentyfikowane rodzaje ryzyka.....	234
Tabela 119. Poważne, potencjalne rodzaje ryzyka.....	235

Spis rycin

Rysunek 1. Selekcja prac włączonych do opracowania.....	61
Rysunek 2. Selekcja prac wtórnych włączonych do opracowania – diagram QUORUM.....	62
Rysunek 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	73
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	74
Rysunek 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	75
Rysunek 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 24. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	76
Rysunek 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12, lub 16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	77
Rysunek 8. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 10. lub 12. tygodniu – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	78
Rysunek 9. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	83
Rysunek 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	83
Rysunek 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	84
Rysunek 12. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	85
Rysunek 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12, lub 14. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	95
Rysunek 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 24. tygodniu – golimumab vs placebo – metaanaliza.....	95
Rysunek 15. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	96
Rysunek 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 12. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	97
Rysunek 17. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	103
Rysunek 18. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 10.-12. tygodniu – infliksymab vs placebo – metaanaliza.....	105
Rysunek 19. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	109
Rysunek 20. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. tygodniu – adalimumab vs placebo – metaanaliza.....	115
Rysunek 21. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12.-16. tygodniu – etanercept vs placebo – metaanaliza.....	117

Piśmiennictwo

- ¹ J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowich, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgocem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- ² Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowich WP, Mielants H, Sørensen IJ, Özgocem S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- ³ Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- ⁴ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- ⁵ Rudwaleit M, Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000–1008.
- ⁶ Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- ⁷ Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23 (2):61-6.
- ⁸ Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17 (4):400-5.
- ⁹ Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum*. 1995 Nov;38 (11):1547-54.
- ¹⁰ Narodowy Plan Zdrowotny dla Chorób Reumatycznych na lata 2004-2013, dostępny: <http://www.mz.gov.pl/>
- ¹¹ Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.
- ¹² Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum*. 1979 Apr;22 (4):365-70.
- ¹³ Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. (2004 EULAR conference abstract).
- ¹⁴ Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. (2002 EU-LAR conference abstract)
- ¹⁵ Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41 (1):58-67.

- 16 Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliövaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24 (3):496-9.
- 17 McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11 (28):1-158, iii-iv.
- 18 Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodsky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
- 19 NFZ; Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r.
- 20 Protokół Nr 75 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html>
- 21 Carotte S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1983 Feb;26 (2):186-90.
- 22 http://www.cks.library.nhs.uk/ankylosing_spondylitis/in_depth/background_information
- 23 Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20 (6 Suppl 28):S16-22.
- 24 van der Heijde D, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii24-32.
- 25 Youdim A, Vasilias EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:333-8.
- 26 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- 27 Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2009. Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Aneks nr 27 do Zarządzenia 41/2009 Prezesa NFZ z dnia 15 września 2009 roku.
- 28 Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D; ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65 (3):316-20.
- 29 Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004800.
- 30 Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD004524.
- 31 Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs*. 2005;65 (15):2111-27.
- 32 Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med*. 2005 Jun;118 (6):592-603.
- 33 Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197

³⁴ J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, R D Inman, M Jongkees, M A Khan, U Kiltz, Tk Kvien, M Leirisalo-Repo, W P Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Ozgocmen, C van Drogen, Bj van Royen, D van der Heijde. Recommendations: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904 doi:10.1136/ard.2011.151027.

³⁵ ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis. <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf>

³⁶ British Society of Rheumatology. BSR Guideline for Prescribing TNF α Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. Lipiec 2005

³⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M45, M46.8). Analiza weryfikacyjna. 29 stycznia 2015.

³⁸ 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.

³⁹ Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:271-3.

⁴⁰ <http://www.emea.europa.eu/>

⁴¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23), <http://www.mz.gov.pl/>

⁴² Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):80-5.

⁴³

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/03/WC500163614.pdf

⁴⁴ 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*.

⁴⁵

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁴⁶ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁴⁷ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁴⁸ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm>
[dostęp: 19.05.2016].

⁴⁹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵⁰ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>
[dostęp: 19.05.2016].

⁵¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> [dostęp: 19.05.2016].

⁵² <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm327828.htm>

⁵³ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303516.htm>

⁵⁴ <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194120.htm>

⁵⁵ http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_1_adalim