



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 05.01.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opis przeglądu systematycznego; ⊗ Ekstrakcja, sprawdzenie i opis wyników; ⊗ Opis punktów końcowych; ⊗ Ocena jakości informacji; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Selekcja badań; ⊗ Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis dodatkowej oceny bezpieczeństwa; ⊗ Opis badań wtórnych włączonych do analizy.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ekstrakcja i kontrola wyników.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	21
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	24
3.3.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	25
3.3.3. Badania włączone	27
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	30
3.4.1. Strategia wyszukiwania	30
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	30
3.4.3. Badania włączone	34
3.5. Ocena jakości badań.....	37
3.6. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego	37
3.7. Włączone badania pierwotne	41
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	41

3.7.2. Punkty końcowe	48
3.7.3. Ocena w skali GRADE	62
3.7.1. Ekstrakcja danych	62
3.7.2. Ocena jakości informacji	63
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	66
3.9. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA	70
3.9.1. Odpowiedź na leczenie	70
3.9.2. Aktywność choroby w skali BASDAI	74
3.9.3. Ocena obrzękniętych i tkliwych stawów	75
3.9.4. Ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych	75
3.9.1. Liczba palców objętych stanem zapalnym	76
3.9.2. Ocena nasilenia bólu	77
3.10. Ocena bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA	78
3.10.1. Zgony	78
3.10.2. Zdarzenia niepożądane o możliwym/ prawdopodobnym związku z leczeniem	80
3.10.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	80
3.10.4. Zdarzenia niepożądane	81
3.11. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA – analiza w podgrupach	85
3.12. Długookresowa analiza skuteczności ADA ± sDMARDs u chorych na ERA	88

3.12.1. Odpowiedź na leczenie	88
3.12.2. Aktywność choroby w skali BASDAI	92
3.12.3. Ocena obrzękniętych i tkliwych stawów	92
3.12.4. Ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych	95
3.12.5. Liczba palców objętych stanem zapalnym	97
3.12.6. Ocena nasilenia bólu	98
3.12.7. Częstość przerywania leczenia objawowego	98
3.13. Długookresowa analiza bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs u chorych na ERA	99
3.13.1. Zgony	100
3.13.2. Działania niepożądane	100
3.13.3. Ciężkie zdarzenie niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem	101
3.13.4. Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem	102
3.13.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane	104
3.13.6. Zdarzenia niepożądane	105
3.14. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na nMIZS	110
3.14.1. Jakość życia związana ze stanem zdrowia	110
3.14.2. Odpowiedź na leczenie	111
3.14.3. Aktywność choroby	111
3.14.4. Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych	112

3.15. Ocena bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na nMIZS	113
3.15.1. Zgony	113
3.15.2. Działania i zdarzenia niepożądane	114
3.15.3. Działania niepożądane	119
3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	129
3.15.5. Zdarzenia niepożądane	132
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	143
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	146
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	146
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	150
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikatach FDA	162
3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	163
3.17.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>URPLWMIpB 2008</i>	165
4. Ograniczenia	166
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	168
5.1. Chorzy na ERA	168
5.2. Chorzy na nMIZS	173
5.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	174
5.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	175
5.5. Wnioski	175
6. Dyskusja	176

7. Załączniki	183
7.1. Uzupełniające dane do badania SYCAMORE 2017	183
7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	186
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	187
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	188
7.1. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR).....	189
7.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	190
7.2.1. Burgos-Vargas 2015	190
7.2.2. SYCAMORE 2017.....	195
7.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	199
7.3.1. I etap.....	199
7.3.2. II etap.....	202
7.4. Skale oceny jakości badań.....	209
7.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	215
7.6. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	215
8. Spis tabel	218
9. Spis rysunków	223
10. Bibliografia.....	224

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR Pedi 30/50/70/90/100	kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników.
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AIHA	ang. <i>autoimmune haemolytic anaemia</i> – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna
AJC	ang. <i>active joint count</i> – liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jądra komórkowego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
BASDAI 50	co najmniej 50% poprawa wyniku w skali BASDAI
b/d	brak danych
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CDC	ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centra ds. Kontroli i Prewencji Chorób
CHAQ	ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci
CHQ	ang. <i>Childhood Health Questionnaire</i> – Dziecięca Skala Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne (ostrej fazy)
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby

Skrót	Rozwinięcie
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ERA	ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> – zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniowych
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – szybkość sedymentacji erytrocytów
ETA	etanercept
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HA	ang. <i>haemolytic anaemia</i> – niedokrwistość hemolityczna
HBs Ag	ang. <i>hepatitis B surface antigen</i> – powierzchniowy antygen wirusa zapalenia wątroby typu B
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HLA	ang. <i>human leucocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
hsCRP	ang. <i>high sensitivity C-reactive protein</i> – wysokoczuły test dla białka C-reaktywnego (ostrej fazy)
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
INF	infliksymab
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases-10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgM	ang. <i>immunoglobulin type M</i> – immunoglobulina typu M
ILAR	ang. <i>International League Against Rheumatism</i> – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	łac. <i>intravenosus</i> – dożylnie
JADAS	ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i> – wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
kw	ang. <i>keyword</i> – słowo kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji
LogMAR	ang. <i>logarithm of the minimal angle of resolution</i> – logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniowych
mc.	masa ciała

Skrót	Rozwinięcie
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – międzynarodowy słownik terminologii medycznej
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NK	ang. <i>natural killers</i> – naturalni zabójcy (podtyp limfocytów)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
npMIZS	postać przetrwała nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
nrMIZS	postać rozszerzająca się nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
pc.	powierzchnia ciała
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PhS	ang. <i>physical</i> – komponenta CHQ, oceniająca funkcjonowanie fizyczne chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PPD	ang. <i>purified protein derivative</i> – oczyszczona pochodna białkowa; test stosowany w celu diagnostyki gruźlicy
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsS	ang. <i>psychosocial</i> – komponenta CHQ, oceniająca funkcjonowanie psychospołeczne chorego
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – terapia z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu
Q	ang. <i>quartile</i> – kwartył
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RR	ang. <i>risk ratio</i> – ryzyko względne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
sDMARDs	ang. <i>synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	sulfasalazyna
SUN	ang. <i>Standardization of Uveitis Nomenclature</i> – standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej oka
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF α	ang. <i>tumor necrosis factor α</i> – czynnik martwicy nowotworu α
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> – górna granica normy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
wMIZS	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
wMIZS RF+	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z czynnikiem reumatoidalnym
wMIZS RF-	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów bez czynnika reumatoidalnego
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Szczegółową charakterystykę wnioskowanej populacji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*, stanowiącej integralną część raportu.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

W ramach I etapu przeglądu do analizy włączono 1 przegląd systematyczny (*Shepherd 2016*) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ADA we wnioskowanej populacji.

Do II etapu przeglądu systematycznego włączono 24 publikacje (23 odnalezione w bazach informacji medycznej i 1 dokument otrzymany od Zamawiającego).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ADA włączono następujące badania:

- ⊕ badanie *Burgos-Vargas 2015* (publikacja *Burgos-Vargas 2015*, dokumenty *EMA 2016*, *EMA 2014* oraz dane z *NCT01166282*¹), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA ± sDMARDs² względem PLC³ ± sDMARDs **w populacji dzieci chorych na ERA**;
- ⊕ badanie *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* razem z suplementem, protokół do badania – *Ramanan 2014*, dokument *EMA 2017* oraz dane z *EudraCT 2010-021141-41*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA + MTX⁴ względem PLC + MTX **w populacji dzieci chorych na nMIZS**.

Do dotodkowej analizy bezpieczeństwa włączono:

- ⊕ 10 publikacji EMA⁵;
- ⊕ 3 wpisy w bazie ADRReports⁶;
- ⊕ 1 publikację FDA⁷;
- ⊕ 1 doniesienie URPLW MiPB⁸.

Ponadto, od Zamawiającego otrzymano streszczenie okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), uwzględnione w rozdziale dotyczącym oceny stosunku korzyści do ryzyka, w którym opisano także dane z włączonych do analizy głównej dokumentów *EMA 2016* oraz *EMA 2014*.

Wyniki z badania wtórnego

Wnioskowanie na podstawie włączonych przeglądu systematycznego jest ograniczone, gdyż w momencie jego publikacji, uwzględnione w nim badania *Burgos-Vargas 2015* oraz *SYCAMORE 2017* nie zostały opublikowane w postaci pełnych tekstów.

¹ dane z rejestru clinicaltrials.gov oraz bazy EU Clinical Trials Register posłużyły do uzupełnienia informacji dotyczących charakterystyki badania, natomiast ze względu na niską jakość dowodów, nie uwzględniono przedstawionych w nich wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

² ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

³ placebo

⁴ ang. *methotrexate* – metotreksat

⁵ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

⁶ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

⁷ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

⁸ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

W związku z powyższym, przeprowadzono II etap wyszukiwania dla badań pierwotnych, na podstawie których możliwe było wykonanie niniejszej analizy.

Wyniki z badań pierwotnych

W przypadku wyników, dla których obliczenia własne były rozbieżne z wynikami przedstawionymi przez autorów badania, jako nadrzędne uznawano obliczenia wykonane przez analityków, a ewentualne rozbieżności opatrywano odpowiednim komentarzem.

Skuteczność

Chorzy na ERA

Terapia adalimumabem powoduje znaczną redukcję liczby objętych czynną chorobą stawów (AJC, ang. *active joint count*, stawy, w których występuje obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) w porównaniu do leczenia wyłącznie za pomocą sDMARDs. Istotną statystycznie różnicę między grupami (według autorów badania) w odniesieniu do AJC, uzyskano w czasie 12 tygodniowego okresu obserwacji, a poprawa wyniosła średnio -62,6% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Humira® w porównaniu z -11,6% w grupie otrzymującej placebo z/bez sDMARDs. Wynik wskazujący na korzyść leczenia adalimumabem zaobserwowano także w odniesieniu dla większości analizowanych podgrup.

U większości chorych z grupy badanej odnotowano **istotne korzyści w zakresie kryteriów poprawy według Gianniniego, tj. redukcję stanu zapalnego w stawach, zmniejszenie ograniczenia ich ruchomości i aktywności choroby oraz poprawę samopoczucia chorych**. W czasie 12 tygodni, znamienne statystycznie różnice na korzyść grupy ADA ± sDMARDs wykazano dla oceny ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców, uzyskania odpowiedzi 70 i 90 według ACR Pedi⁹, oceny porannej sztywności stawów według

⁹ ACR (ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) Pedi – kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o ≥30%/50%/70%/90%/100% w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o ≥30% w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników

składowych 5. i 6. BASDAI¹⁰ oraz liczby chorych z co najmniej 50% poprawą wyniku w tej skali.

U większości chorych leczonych adalimumabem odnotowano także kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych. Zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności chorych według kwestionariusza CHAQ¹¹. Uzyskany wynik w skali BASDAI wskazywał na znamienne klinicznie redukcję aktywności choroby. Również ocena ogólnego bólu pleców przez chorego oraz ogólnej oceny bólu przez rodziców uczestników badania wykazała istotną klinicznie poprawę.

Mimo, iż różnica między grupami nie była znamienne statystycznie w odniesieniu do wskaźników służących do oceny stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, tj. MASES¹², czy SPARCC¹³, uzyskane wyniki wykazały **większą redukcję w zakresie liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem oraz poprawę w zakresie stanu zapalnego w grupie chorych stosujących ADA ± sDMARDs** w porównaniu z grupą kontrolną.

Ponadto, **wyniki wskazujące na poprawę pod względem objawów ERA utrzymywały się także podczas długoterminowej terapii adalimumabem.** Korzyści z leczenia zaobserwowano w odniesieniu do parametrów oceniających odpowiedź na terapię, aktywność choroby, obrzęk i tkliwość stawów, stan zapalny w stawach i przyczepach ścięgniastych oraz ból. W odniesieniu do oceny AJC, w 52. tygodniu średnia (SD¹⁴) liczba stawów zajętych czynnym zapaleniem wynosiła już tylko 0,7 (2,0), a w 156. tygodniu 0,9 (2,6) w porównaniu do wartości początkowej wynoszącej dla ogółu chorych 7,8 (6,6). Ponadto, w 52. tygodniu badania chorzy uprzednio stosujący PLC ± sDMARDs w 12 tygodniowym etapie zaślepionym badania uzyskali zbliżone rezultaty AJC do chorych, którzy stosowali ADA ± sDMARDs przez cały okres badania. Kliniczna poprawa w odniesieniu do objawów choroby skutkowała możliwością odstawienia terapii niesteroidowymi lekami

¹⁰ ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – skala służąca do pomiaru aktywności choroby

¹¹ ang. *Children Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci

¹² ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych

¹³ ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

¹⁴ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

przeciwzapalnymi przez 39,0% chorych oraz glikokortykosteroidami systemowymi przez około 47% chorych.

Chorzy na nMIZS

Ocena skuteczności została przeprowadzona przede wszystkim na podstawie informacji przedstawionych w sposób opisowy przez autorów badania SYCAMORE 2017, gdyż w badaniu nie przedstawiono wartości liczbowych dla większości punktów końcowych, umożliwiających wykonanie niezależnych obliczeń.

Podczas terapii adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem u żadnego z chorych nie obserwowano nasilenia objawów zapalenia stawów. Przez dwuletni czas trwania badania, tylko w grupie chorych przyjmujących placebo z metotreksatem u 10,0% chorych zaobserwowano nasilenie objawów. Na podstawie wartości RR¹⁵, różnica między grupami została uznana przez autorów badania za istotną statystycznie na korzyść grupy badanej. Wynik ten jest istotny z punktu funkcjonowania chorego, gdyż nasilające się objawy choroby mogą znacząco ograniczać jego sprawność.

Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości początkowych oraz różnic między grupami odnośnie jakości życia, a także punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie według kryteriów Gianniniego (ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100) oraz oceną aktywności choroby (za pomocą skali JADAS¹⁶ oraz na podstawie oceny lekarza i liczby obrzękniętych stawów (minimalna aktywność choroby)). Należy jednak mieć na uwadze, iż przyczyny takich wyników należy upatrywać się w populacji chorych włączonych do badania, a mianowicie z medianą stawów objętych stanem zapalnym wynoszącą w grupie badanej 0 (zakres:

0; 0 stawy), a grupie kontrolnej 0 (zakres: 0; 2) stawy, czyli z minimalnym nasileniem zapalenia stawów, które nie w pełni odpowiada populacji docelowej jednak stanowi najlepsze dostępne dane.

Bezpieczeństwo

Chorzy na ERA

¹⁵ ang. *risk ratio* – ryzyko względne

¹⁶ ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity* – wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie ADA ± sDMARDs, jak i w grupie PLC ± sDMARDs. **Zdarzenia niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem występowały u podobnego odsetka chorych** leczonych adalimumabem (29,0%) i otrzymujących PLC (26,7%). **Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 chorego** z grupy badanej i był to ból głowy i ból w nadbrzuszu. **Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem.** Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, ból w miejscu wstrzyknięcia, podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej, ból w nadbrzuszu, nudności oraz omdlenie. Zgodnie z opinią badacza, obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny, bądź umiarkowany stopień nasilenia.

Długookresowa analiza bezpieczeństwa wykazała podobne wyniki, wskazujące iż adalimumab to lek o stosunkowo dobrym profilu bezpieczeństwa. Nie odnotowano zgonów, a zaobserwowane działania niepożądane związane były ze stosowaniem metotreksatu. **Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem w 204. tygodniu badania zaobserwowano ogółem u 10,9% chorych.** Były to: ból głowy, ból w nadbrzuszu, gruźlica rozsiana, rozsiane zapalenie naczyń, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie wyrostka robaczkowego. W czasie 52 tygodniowego okresu obserwacji **zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem** wystąpiły u 47,8% chorych. W 204. tygodniu odsetek chorych, u których odnotowano te zdarzenia wynosił 63%. Z kolei, **ciężkie zdarzenia niepożądane** obserwowano ogółem u niewielkiego odsetka chorych – u 10,9% chorych w 52. tygodniu badania oraz u 21,7% chorych w 204. tygodniu badania. Należy mieć jednak na uwadze, że zdarzenie odnotowane w 204. tygodniu badania mogło być tym samym zdarzeniem, które zaobserwowano u chorego już w 52. tygodniu badania. Jest to spowodowane faktem, iż zdarzenia raportowano u wszystkich chorych, którzy przyjęli ADA od momentu rozpoczęcia badania, dlatego okres obserwacji obejmuje czas od początku badania do 52. lub 204. tygodnia, natomiast nie od 52. do 204. tygodnia. Podobnie jak w 12 tygodniowym okresie obserwacji, zaobserwowane podczas analizy długookresowej **zdarzenia niepożądane miały przede wszystkim łagodne lub umiarkowane nasilenie** i były to głównie: zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zapalenie żołądka i jelit i zapalenie gardła.

Chorzy na nMIZS

Podobnie jak u chorych na ERA, w populacji z nMIZS **nie wykazano żadnego przypadku wystąpienia zgonu.**

Odnośnie **działań i zdarzeń niepożądanych** najczęściej (>20% chorych w grupie badanej) obserwowano zapalenie nosa i gardła, zakażenie wirusowe, zapalenie migdałków, ból głowy, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, wymioty, ból stawów i gorączkę.

Działania niepożądane miały najczęściej łagodne nasilenie. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej odnotowano jedynie w przypadku występowania zapalenia migdałków, bólu jamy ustnej i gardła oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie ADA + MTX dotyczyły głównie zdarzeń z kategorii ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u podobnej liczby chorych z grupy badanej i kontrolnej. Najczęściej występujące zdarzenia związane były z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeniami żołądka i jelit, zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej, a także zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W sprawozdaniu oceniającym (ang. *assessment report*) dla produktu leczniczego Humira®, wydanym przez EMA w 2014 r., uzupełnionym o najnowsze wyniki z badań dla chorych na ERA z 2016 roku roku, wskazano, że do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Humira® należą: ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelita i zakażenia oportunistyczne, np. inwazyjne zakażenia grzybicze, zakażenia pasożytnicze, legionelloza i gruźlica, wznowa zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B, zapalenie trzustki, chłoniak, chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy, białaczka, nowotwór skóry inny niż czerniak, czerniak, rak z komórek Merkla, choroby demielinizacyjne (w tym stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego), reakcje immunologiczne (w tym reakcje toczniopodobne, alergiczne), sarkoidoza, zastoinowa niewydolność serca, zawał serca, udar mózgu, śródmiąższowa choroba płuc, zatorowość płucna, zapalenie naczyń skóry, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy, pogorszenie i powstawanie nowych ognisk łuszczycy, zaburzenia hematologiczne, perforacja jelita, zwężenie jelit w chorobie Leśniowskiego-Crohna, niewydolność wątroby, zwiększone

stężenie aminotransferazy alaninowej, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, błędy medyczne i niewłaściwa administracja.

W otrzymanym od Zamawiającego streszczeniu raportu PSUR, obejmującym ocenę w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2015 roku, wskazano, że nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa podtrzymują zidentyfikowane korzyści ze stosowania ADA w zarejestrowanych wskazaniach, a stosunek korzyści do zagrożeń dla ADA pozostaje korzystny.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie dokumentów przeanalizowanych w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa stwierdzono, że zaburzeniami szczególnie istotnymi z punktu widzenia praktyki klinicznej są przede wszystkim zakażenia (w tym poważne zakażenia, gruźlica i inne zakażenia oportunistyczne). Zwraca się również uwagę na ryzyko reaktywacji zapalenia wątroby typu B, zaburzenia neurologiczne oraz reakcje alergiczne. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy nie jest możliwe wykluczenie możliwości pojawienia się ryzyka wystąpienia chorób nowotworowych. Należy jednak podkreślić, że w większości są to zaburzenia charakterystyczne dla leków z grupy antagonistów TNF¹⁷, co powoduje, że w dużej mierze są możliwe do przewidzenia, dzięki czemu możliwe jest prowadzenie działań mających na celu ich uniknięcie.

Analiza danych zawartych w ADRReports wykazała, iż najczęściej w czasie terapii adalimumabem odnotowuje się zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądka i jelit oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

WNIOSKI

Populacja chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością w wieku co najmniej 2 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie sDMARDs, a także chorych na zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane, stanowi szczególną

¹⁷ ang. *tumor necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu

grupę chorych, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba terapii, umożliwiającą skuteczną redukcję objawów zapalenia stawów i stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, a przez to eliminację zagrażających zdrowiu objawów i poprawę jakości życia. Dla chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co wskazuje, że zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie we wnioskowanej populacji.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań*) [21] celem analizy klinicznej dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*)¹⁸, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

¹⁸ ¹⁸ młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases-10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*) przypisany jest kod M08. Szczegółową charakterystykę wnioskowanej populacji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*, stanowiącej integralną część raportu

- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [21] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. [15].

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie

wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;

- ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
- ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [9], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),

⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ADA przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁹ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

¹⁹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – MIZS²⁰) oraz interwencji badanej (adalimumab). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości. Zastosowano także zapytanie odnoszące się do populacji chorych na MIZS.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

²⁰ w przypadku baz głównych i dodatkowych nie zastosowano szczegółowego zapytania dotyczącego populacji docelowej, tzn. chorych na nMIZS lub ERA, w celu wyszukania jak największej liczby badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Biorąc pod uwagę ścisłe kryteria włączenia chorych do programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, którego projekt przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] założono, że z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione dane w tak wąskiej populacji chorych. Ponadto, wytyczne zagraniczne nie wskazują jednoznacznie na liczbę syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych koniecznych do zastosowania przed wprowadzeniem ADA do terapii. Zazwyczaj populację kwalifikującą się do terapii biologicznej określają jako chorych, u których syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sDMARDs, ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*) nie przyniosły spodziewanego efektu lub chorych leczonych co najmniej jednym sDMARDs (włącznie z metotreksatem (MTX, ang. *methotrexate*)). Z tego powodu odnalezione publikacje mogłyby obejmować populację z inną niż zdefiniowana w programie lekowym liczbą wcześniej stosowanych sDMARDs (populacja uwzględniona w projekcie programu lekowego obejmuje chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na dwie wymienione w programie leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym). W celu umożliwienia odnalezienia jak największej liczby dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa, postanowiono określić populację docelową, jako: chorzy na nMIZS lub ERA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie sDMARDs lub gdy nie było ono tolerowane. W ten sposób zapewniono najwyższą wiarygodność analizy.

²¹ przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Chorzy na ERA oraz chorzy na nMIZS, spełniający kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>, opisanym szczegółowo w Analizie Problemu Decyzyjnego [9].</p> <p>Komentarz:</p> <p>W przypadku chorych na nMIZS, włączano badania przeprowadzone w populacji chorych z co najmniej 1, ale jeszcze nie z 2 stawami obrzękniętymi lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością²².</p> <p>Ponadto, włączano badania jak najbardziej dopasowane do populacji docelowej jednak mogące obejmować szerszą populację chorych.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), brak danych na temat uprzednio stosowanej przez chorych terapii sDMARDs.</p>
Interwencja	<p>Adalimumab w postaci iniekcji podskórnych (s.c., łac. <i>sub cutem</i>), stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym dla chorych na ERA i nMIZS w ramach projektu programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p>	<p>Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.</p>
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 223 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 14 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny, stanowiący raport oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) (publikacja *Shepherd 2016* [30]) spełniający kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki

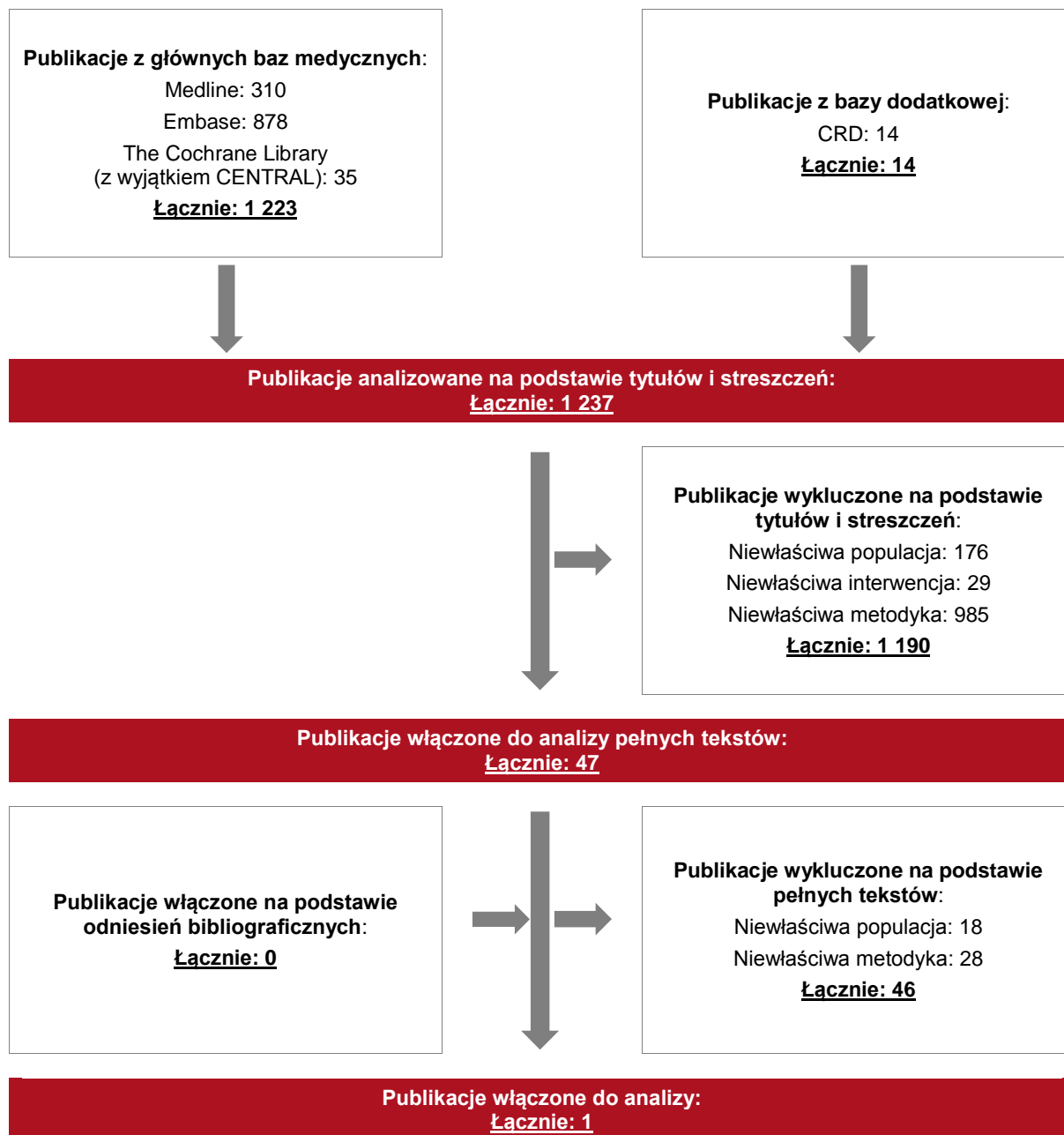
²² w przypadku chorych na nMIZS, populacja obejmuje chorych niekwalifikujących się do istniejącego obecnie programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

odnalezionego przeglądu systematycznego oraz pełna ich ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 3.6, natomiast ocenę jakości przeglądu przedstawiono w rozdziale 7.1. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeszukanie baz informacji medycznych przeprowadzono ponad rok temu i z tego powodu przegląd może nie uwzględniać wszystkich kluczowych publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²³ (Rysunek 1) [18]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.2.2.

²³ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

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



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla adalimumabu w leczeniu chorych z populacji wnioskowanej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące do tego leku i populacji chorych na MIZS.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, a także badań jednoramiennych dla interwencji badanej.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Biorąc pod uwagę ściśle kryteria włączenia chorych do programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, którego projekt przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] założono, że z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione dane w tak wąskiej populacji chorych. Ponadto, wytyczne zagraniczne nie wskazują jednoznacznie na liczbę syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych koniecznych do zastosowania przed wprowadzeniem ADA do terapii. Zazwyczaj populację kwalifikującą się do terapii biologicznej określają jako chorych, u których sDMARDs nie przyniosły spodziewanego efektu lub chorych leczonych co najmniej jednym sDMARDs (włącznie z MTX). Z tego powodu odnalezione publikacje mogłyby obejmować populację z inną niż zdefiniowana w programie lekowym liczbą wcześniej stosowanych sDMARDs (populacja uwzględniona w projekcie programu lekowego obejmuje chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na dwa wymienione w programie leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne w obowiązkujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym). W celu umożliwienia odnalezienia jak największej liczby dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa, postanowiono określić populację docelową, jako: chorzy na nMIZS lub ERA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie sDMARDs lub gdy nie było ono tolerowane. W ten sposób zapewniono najwyższą wiarygodność analizy.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	<p>Chorzy na ERA oraz chorzy na nMIZS, spełniający kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i>, opisanym szczegółowo w Analizie Problemu Decyzyjnego [9].</p> <p>Komentarz: W przypadku chorych na nMIZS, włączano badania przeprowadzone w populacji chorych z co najmniej 1,</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na RZS, brak danych na temat uprzednio stosowanej przez chorych terapii sDMARDs.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	ale jeszcze nie z 2 stawami obrzękniętymi lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością ²⁴ . Ponadto, włączano badania jak najbardziej dopasowane do populacji docelowej jednak mogące obejmować szerszą populację chorych.	
Interwencja	Adalimumab w postaci iniekcji s.c., stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym dla chorych na ERA i nMIZS w ramach projektu programu lekowego <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> .	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne, w dawkach zgodnych z zalecanymi w odpowiednich ChPL, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ metotreksat – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień); ⊗ sulfasalazyna – 20-50 mg/kg masy ciała (mc.)/dzień; ⊗ cyklosporyna A – 3-5 mg/kg mc./dzień; ⊗ chlorochina (ewentualnie hydroksychlorochina) – 4-6 mg/kg mc./dzień; ⊗ azatiopryna – 1,0-2,5 mg/kg mc./dzień; ⊗ cyklofosfamid – 3-6 mg/kg mc./dzień (w leczeniu długotrwałym) 	Niezgodne z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	nie dotyczy (n/d)
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia zależna od zdrowia; ⊗ odpowiedź na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby; ⊗ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; ⊗ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniętych; ⊗ ocena nasilenia bólu; ⊗ ocena zaostrzeń choroby; ⊗ ocena liczby jednocześnie stosowanych leków (np. glikokortykosteroidów (GKS)); ⊗ ocena sztywności stawów; ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: Nie uwzględniano wyników, które przedstawiono dla <10 chorych w grupie, z wyjątkiem dodatkowych wyników podanych w ramach analizy w podgrupach.</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, oceny właściwości immunogennych stosowanej terapii.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Opisy przypadków, badania, w których niemożliwe było

²⁴ w przypadku chorych na nMIZS, populacja obejmuje chorych niekwalifikujących się do istniejącego obecnie programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	wyodrębnienie wyników dla populacji docelowej leczonej ADA.
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁵)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych na ERA lub nMIZS w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia zależna od zdrowia; ⊗ odpowiedź na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby; ⊗ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; ⊗ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniowych; ⊗ ocena nasilenia bólu; ⊗ ocena zaostrzeń choroby; ⊗ ocena liczby jednocześnie stosowanych leków (np. GKS); ⊗ ocena sztywności stawów; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

²⁵ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 251 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 51 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 420 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 3 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 24 publikacje (23 odnalezione w bazach informacji medycznej i 1 dokument otrzymany od Zamawiającego).

Do analizy głównej włączono 2 wieloośrodkowe badania randomizowane dla ADA:

- ⊕ badanie *Burgos-Vargas 2015* (publikacja *Burgos-Vargas 2015* [33], dokumenty *EMA 2016* [34], *EMA 2014* [35] oraz dane z *NCT01166282*²⁶ [31]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA ± sDMARDs względem placebo (PLC) ± sDMARDs **w populacji dzieci chorych na ERA**;
- ⊕ badanie *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* razem z suplementem [37], protokół do badania – *Ramanan 2014* [38], dokument *EMA 2017* [36] oraz dane z *EudraCT 2010-021141-41* [32]), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA + MTX względem PLC + MTX **w populacji dzieci chorych na nMIZS**.

²⁶ dane z rejestru clinicaltrials.gov oraz bazy EU Clinical Trials Register posłużyły do uzupełnienia informacji dotyczących charakterystyki badania, natomiast ze względu na niską jakość dowodów, nie uwzględniono przedstawionych w nich wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Ponadto odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊕ 10 publikacji EMA [40, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52];
- ⊕ 3 wpisy w bazie ADRReports [41, 42, 43];
- ⊕ 1 publikację FDA [53];
- ⊕ 1 doniesienie URPLW MiPB [54].

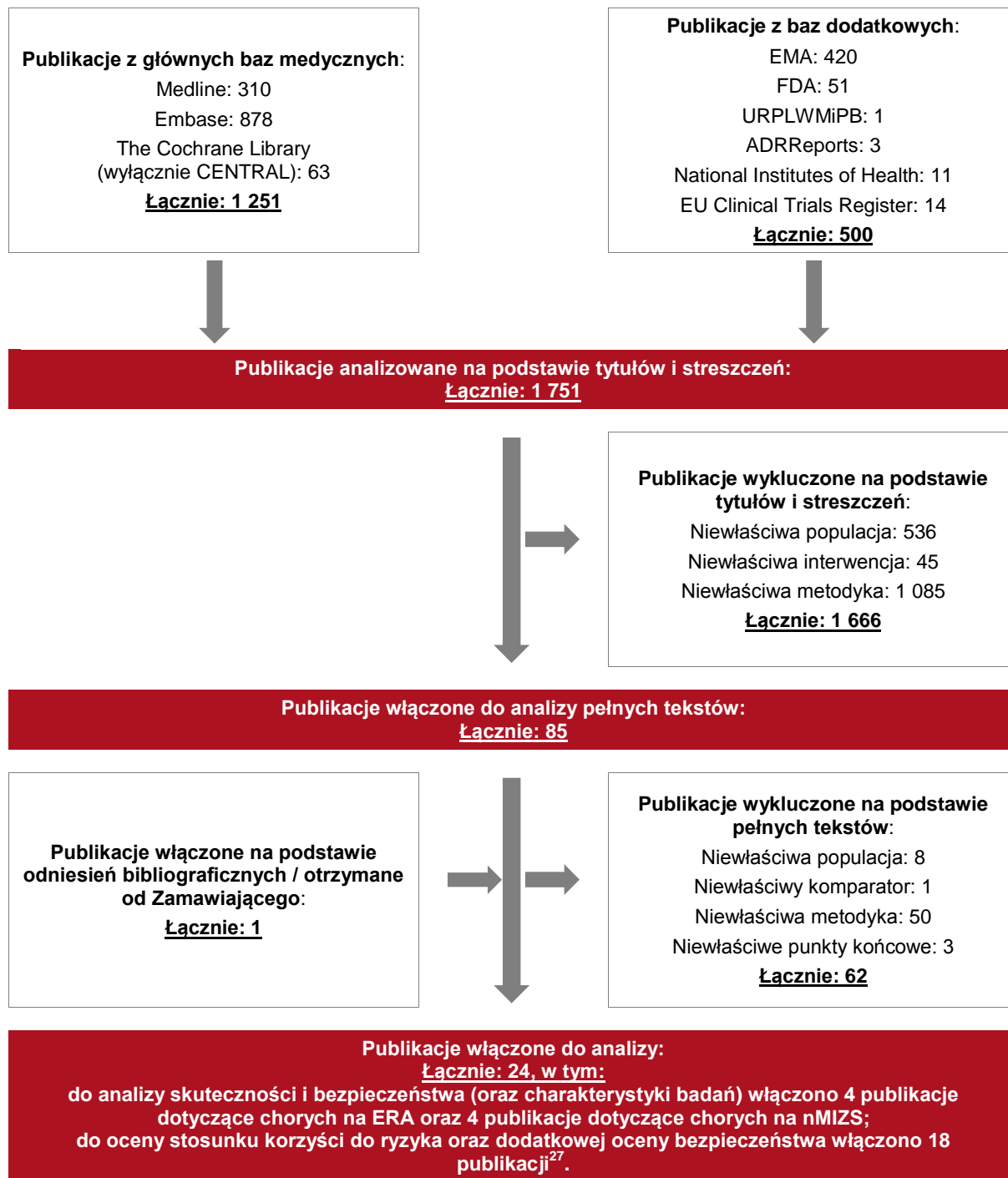
Od Zamawiającego otrzymano streszczenie okresowego raportu dotyczącego bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [39], uwzględnione w rozdziale dotyczącym oceny stosunku korzyści do ryzyka, w którym opisano także dane z włączonych do analizy głównej dokumentów *EMA 2016* [34] oraz *EMA 2014* [35].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą trwające badanie kliniczne, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, którego charakterystykę przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.3.2.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



²⁷ publikacje EMA 2014 oraz EMA 2016 wykorzystano zarówno w analizie głównej, jak również w ocenie stosunku korzyści do ryzyka

3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [5]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [25]. W załączniku 7.4 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 45 i Tabela 46).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16]. W załączniku 7.4 przedstawiono wzór skali (Tabela 47).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.4 (Tabela 49).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [14] (Tabela 48 w załączniku 7.4).

3.6. Charakterystyka włączonego opracowania wtórnego – przeglądu systematycznego

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do analizy populacji i interwencji przedstawione w rozdziale 3.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączony do niniejszej analizy przegląd systematyczny to *Shepherd 2016* [30].

Spełnia on 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook. Został zakwalifikowany do kategorii IB według klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Przegląd poddano także ocenie w skali AMSTAR – uznano go za przegląd wysokiej jakości, gdyż uzyskał 10 z 11 możliwych punktów (punkt odjęto za brak oceny ryzyka związanego z błędem publikacji (ang. *publication bias*) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego). Szczegółowa ocena przeglądu została zaprezentowana w załączniku 7.1.

Celem przeglądu systematycznego *Shepherd 2016* była ocena skuteczności i efektywności kosztowej bDMARDs (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby), w tym ADA, stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii w leczeniu chorych na MIZS.

Do przeglądu włączono badania *Burgos-Vargas 2015* oraz *SYCAMORE 2017*. Nie zostały one jednak uwzględnione jako publikacje pełnotekstowe (w momencie powstawania przeglądu nie zostały jeszcze opublikowane), przez co nie spełniają one kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego i wnioski autorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)*	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Shepherd 2016	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 10/11	The Cochrane Library (do 4 listopada 2014 r.); MEDLINE (do 29 października 2014 r.); EMBASE (wszystkie dostępne lata do 29 października 2014 r.); MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (do 29 października 2014 r.); Biosis Previews (do 29 października 2014 r.); Centre for Reviews and Dissemination (University of York): Database of Abstracts of Reviews of Effects, the National Health Service Economic Evaluation Database, the Health Technology Assessment database (do 4 listopada 2014 r.); Conference Proceedings Citation Index – Science (od 1990 r. do 29 października 2014 r.); Science Citation Index Expanded (od 1970 r. do 29 października 2014 r.);	Celem przeglądu była ocena skuteczności i efektywności kosztowej bDMARDs, w tym adalimumabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii w leczeniu chorych na MIZS.	Włączono 4 randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. <i>randomized controlled trial</i>), które opisano w 9 pełnotekstowych publikacjach i 12 abstraktach konferencyjnych, w tym 1 badanie dla ADA (1 publikacja pełnotekstowa, 3 abstrakty konferencyjne). Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: brak – w przeglądzie tym, badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> oraz <i>SYCAMORE 2017</i> nie zostały uwzględnione jako publikacje pełnotekstowe, ponieważ w	Na podstawie badań włączonych do przeglądu systematycznego, niemożliwe jest wnioskowanie na temat analizowanej populacji chorych. Wstępne wyniki dotyczące stosowania ADA u chorych na ERA i nMIZS w analizowanej populacji pochodziły z 2 trwających wówczas badań (<i>SYCAMORE 2017</i> oraz <i>Burgos-Vargas 2015</i>), dlatego wnioskowanie na ich podstawie było ograniczone. W badaniu <i>SYCAMORE 2017</i> , w którym terapię skojarzoną ADA z MTX porównywano względem PLC+MTX, wykazano korzystny efekt terapii adalimumabem chorych na MIZS. Natomiast wyniki badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> , przeprowadzonego w populacji dzieci chorych na ERA, wskazują przede wszystkim na istotną statycznie poprawę w zakresie AJC (ang. <i>active joint count</i> – liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów) względem wartości początkowych w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z grupą PLC. Profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)*	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeanalizę wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		Zetoc (do 4 listopada 2014 r.); National Institute for Health Research Clinical Research Network (do 13 maja 2015 r.); ClinicalTrials.gov (do 13 maja 2015 r.); International Standard Randomised Clinical Trial Number (do 13 maja 2015 r.); World Health Organization International Clinical Trials Research Platform (do 13 maja 2015 r.); Dodatkowo przeszukiwano bazę PsycINFO oraz odniesienia bibliograficzne. Uaktualnienie wyszukiwania przeprowadzono do maja 2015 r.		momencie powstawania opracowanie nie zostały jeszcze opublikowane.	

*uwzględnione bazy i daty dotyczą przeszukania prowadzonego pod kątem odnalezienia publikacji dotyczących oceny skuteczności terapii

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Chorzy na ERA

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie (*Burgos-Vargas 2015* [33]), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA w skojarzeniu z sDMARDs względem PLC stosowanego razem z sDMARDs. Badanie składało się z dwóch etapów – I etap był podwójnie zaślepiiony, po czym w II etapie nastąpiło odślepienie i wszystkim chorym zaczęto podawać ADA zamiast PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Łącznie okres obserwacji w badaniu *Burgos-Vargas 2015* wynosił 204 tygodnie²⁸. I etap trwał 12 tygodni, z możliwością jego wcześniejszego ukończenia (ang. *early escape*), natomiast II etap badania trwał 192 tygodnie. Po tym czasie chorych monitorowano telefonicznie, wykonując telefon do uczestników badania 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki ADA. Badanie poprzedzał 30-dniowy okres badania skringowego.

W badaniu uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 18 lat ze zdiagnozowanym przed 16. r.ż. ERA (według kryteriów klasyfikacji ILAR, ang. *International League Against Rheumatism* – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem). Włączano chorych z aktywną chorobą tzn. z co najmniej 3 stawami objętymi chorobą – AJC (stawy z obrzękami niezwiązanymi z deformacjami lub stawy pozbawione ruchomości oraz ból i/lub tkliwość), zapaleniem przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednym miejscu, ze złą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i co najmniej jednym sDMARDs (sulfasalazyną (SSZ) lub MTX) lub ich nietolerancją albo przeciwwskazaniem do stosowania SSZ/MTX.

²⁸ dla 204. tyg. badania podano wyniki dla oceny bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla maksymalnie 156. tygodnia badania

Liczebność populacji w badaniu wynosiła łącznie 46 chorych – 31 chorych w grupie ADA ± sDMARDs i 15 chorych w grupie PLC ± sDMARDs. W grupie badanej 67,7% chorych stosowało równocześnie MTX lub SSZ, natomiast w grupie kontrolnej leki te przyjmowało 73,3% chorych.

W badaniu tym chorzy otrzymywali iniekcje ADA s.c. w dawce 24 mg/m² powierzchni ciała (pc.; jednorazowa dawka maksymalna: 40 mg/m² pc.) lub PLC co drugi tydzień. Badane substancje podawał sobie samodzielnie chory, jego rodzic lub osoba desygnowana mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. W trakcie badania chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ, sDMARDs (SSZ w dawce ≤50 mg/kg mc. dziennie, przy czym dzienna dawka maksymalna to 3 g oraz MTX w dawce ≤15 mg/m² mc., przy czym tygodniowa dawka maksymalna to 25 mg) oraz GKS (w dawce ≤10 mg lub 0,2 mg/kg mc. ekwiwalentu prednizonu dziennie, w zależności, która z wartości jest mniejsza). Zmiana dawki lub włączenie wyżej wymienionych leków do terapii było możliwe po 12. tygodniu (chyba, że wystąpiła konieczność podania leku ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego). Dozwolone było również stosowanie terapii nefarmakologicznej (np. fizjoterapia czy hydroterapia).

Chorzy na nMIZS

Do analizy włączono jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie SYCAMORE 2017 [37]. Porównywano w nim skuteczność i bezpieczeństwo ADA stosowanego w terapii skojarzonej z MTX względem PLC w skojarzeniu z MTX u chorych opornych na monoterapię metotreksatem. Podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną z możliwych do uzyskania punktów.

Chorzy stosowali terapię przez 18 miesięcy lub do momentu przerwania badania przez chorego z powodu niepowodzenia terapii (w takim przypadku chorzy obserwowani byli jeszcze przez 6 miesięcy). Od momentu randomizacji, chorzy byli poddani obserwacji przez 2 lata (103,2 tygodnia).

W badaniu uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 18 lat ze zdiagnozowanym MIZS według kryteriów ILAR (wszystkie podgrupy z zapaleniem błony naczyniowej oka) nieodpowiadający

na leczenie MTX (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg) przez co najmniej 12 tygodni, stosujący stabilne dawki leku przez minimum 4 tygodnie przed wizytą skriningową.

Liczebność populacji w badaniu wynosiła łącznie 90 chorych – 60 chorych w grupie ADA + MTX i 30 chorych w grupie PLC + MTX.

W badaniu tym chorzy otrzymywali iniekcje ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 20 mg/0,8 ml (w przypadku chorych o masie ciała <30 kg) lub 40 mg/0,8 ml (w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg). W grupie kontrolnej chorzy stosowali iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień. Wszyscy chorzy otrzymywali stałe dawki MTX doustnie (p.o., łąc. *per os*) lub s.c. (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg). Część chorych zażywała także GKS systemowe w dawce <0,20 mg/kg/dzień, mediana dawki wynosiła 0,14 mg/kg/dzień.

Należy zwrócić uwagę, iż populacja uwzględniona w badaniu *SYCAMORE 2017* nieznacznie różni się od populacji wnioskowanej. Podobnie jak w proponowanym programie lekowym, populacja włączona do badania została zdiagnozowana jako chorzy z nMIZS zgodnie z kryteriami ILAR. Nieznaczną rozbieżność stwierdzono odnośnie nasilenia choroby – mediana stawów objętych stanem zapalnym (AJC, SJC) wynosiła w grupie badanej 0 (zakres: 0; 0 stawy), a grupie kontrolnej 0 (zakres: 0; 2) stawy. Natomiast populacja docelowa obejmuje chorych z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością. Biorąc pod uwagę, iż populacja chorych z obecnością co najmniej 2 stawów zajętych chorobą kwalifikuje się obecnie do terapii ADA w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, w rzeczywistości populacja docelowa to chorzy z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością. Ponadto, nasilenie choroby oceniane przez lekarza jest nieco niższe niż zakładane w projekcie programu lekowego. W badaniu *SYCAMORE 2017*, wynosiło ono średnio (SD): 0,76 (1,48) w grupie badanej i 0,83 (1,09) w grupie kontrolnej, natomiast zgodnie z programem lekowym, aby chorzy mogli być zakwalifikowani do leczenia, muszą mieć aktywność choroby ocenioną na co najmniej 5 w 10-punktowej skali.

Mimo, że niższe wartości początkowe mogły sugerować podejście, które nie jest konserwatywne, trzeba mieć na uwadze, że tak niskie wartości sprawiają, że osiągnięcie znaczącej poprawy dla ocenianych efektów zdrowotnych w czasie, a tym bardziej wykazanie

różnicy względem ocenianego komparatora jest problematyczne. Z powodu zaistniałych rozbieżności wnioskowanie na podstawie badania *SYCAMORE 2017* jest ograniczone, jednak biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczenia oraz fakt, iż populację chorych stanowią dzieci, w niniejszej analizie uwzględniono najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ADA w tej populacji.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (rozdział 7.1).

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ADA ± sDMARDs)	Komparator (PLC ± sDMARDs)
ERA							
Burgos-Vargas 2015	RCT, <u>etap I</u> : podwójnie zaślepienie, <u>etap II</u> : otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy IIII; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	Łącznie badanie trwało 204 tygodnie ²⁹ : <u>etap I</u> : 12 tygodni (z możliwością jego wcześniejszego ukończenia (ang. <i>early escape</i>)*); <u>etap II</u> : 192 tygodnie. Po tym czasie chorych monitorowano telefonicznie, wykonując telefon do uczestników badania 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki ADA. Badanie poprzedzał 30-dniowy okres badania skringowego.	Dzieci w wieku od 6 do 18 lat ze zdiagnozowanym przed 16. r.ż. ERA (według kryteriów klasyfikacji ILAR). Włączano chorych z aktywną chorobą, (obecność co najmniej 3 stawów objętych chorobą – AJC (obrzęki nie związane z deformacjami lub stawy pozbawione ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) oraz zapalenie przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednym miejscu) ze złą odpowiedzią na leczenie co najmniej jednym NLPZ i co najmniej jednym sDMARDs (SSZ lub MTX) lub ich nietolerancja (lub przeciwwskazanie do	<u>ADA ± sDMARDs</u> : N ³⁰ =31 <u>PLC ± sDMARDs</u> : N=15	Iniekcje ADA s.c. w dawce 24 mg/m ² pc. co drugi tydzień (jednorazowa dawka maksymalna: 40 mg/m ² pc.) 67,7% chorych stosowało równocześnie MTX (51,6% chorych) w dawce ≤15 mg/m ² mc., przy czym tygodniowa dawka maksymalna to 25 mg lub SSZ (19,4% chorych) w dawce ≤50 mg/kg mc. dziennie, przy czym dzienna dawka maksymalna to 3 g. Średni czas trwania terapii ADA: <u>I etap</u> : 78,5 dnia; <u>całe badanie (do 204 tyg.)</u> : 1147,1 dnia.	Iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień. 73,3% chorych stosowało równocześnie MTX (53,3% chorych) w dawce ≤15 mg/m ² mc., przy czym tygodniowa dawka maksymalna to 25 mg lub SSZ (20,0% chorych) w dawce ≤50 mg/kg mc. dziennie, przy czym dzienna dawka maksymalna to 3 g.
Uwagi: Badane substancje podawał sobie samodzielnie							

²⁹ dla 204. tyg. badania podano wyniki dla oceny bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla maksymalnie 156. tygodnia badania

³⁰ liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ADA ± sDMARDs)	Komparator (PLC ± sDMARDs)
				stosowania SSZ/MTX).		<p>chory, jego rodzic lub osoba desygnowana mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>W trakcie badania chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ oraz GKS (w dawce ≤10 mg lub 0,2 mg/kg mc. ekwiwalentu prednizonu dziennie, w zależności, która z wartości jest mniejsza). Zmiana dawki lub włączenie NLPZ, GKS, MTX lub SSZ do terapii było możliwe po 12. tygodniu (chyba, że wystąpiła konieczność podania leku ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego).</p> <p>Dozwolone było również stosowanie terapii niefarmakologicznej (np. fizjoterapia czy hydroterapia).</p>	
nMIZS							
SYCAMORE 2017	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III; IIA; <i>superiority</i>	Jadad:5/5	Chorzy stosowali terapię przez 18 miesięcy (77,4 tygodnia) lub do momentu przerwania badania przez chorego z powodu niepowodzenia terapii (w takim przypadku chorzy obserwowani byli jeszcze przez 6 miesięcy). Od	Dzieci w wieku od 2 do 18 lat ze zdiagnozowanym MIZS według kryteriów ILAR (wszystkie podgrupy z zapaleniem błony naczyniowej oka), nieskutecznie leczeni MTX (od 10 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg) przez co najmniej 12 tygodni, stosowanie	<p><u>ADA ± MTX:</u> N=60</p> <p><u>PLC ± MTX:</u> N=30</p>	<p>Iniekcje ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 20 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 40 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali stałe dawki MTX p.o. lub s.c. (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to</p>	<p>Iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymywali stałe dawki MTX p.o. lub s.c. (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg).</p> <p>Średnia (SD) liczba przyjętych dawek PLC wynosiła 10,2</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ADA ± sDMARDs)	Komparator (PLC ± sDMARDs)
			momentu randomizacji, chorzy byli poddani obserwacji przez 2 lata.	stabilnych dawek przez minimum 4 tygodnie przed wizytą skriningową (dopuszczalna jest przerwa w stosowaniu MTX przez 2 tygodnie w ciągu ww. 12 tygodni, pod warunkiem że pominięcie dawek leku nie odbędzie się w ciągu 4 tygodni przed wizytą skriningową), nieleczeni immunosupresyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż MTX w czasie 4 tygodni przed badaniem skriningowym.		25 mg). Średnia (SD) ³¹ liczba przyjętych dawek ADA wynosiła 23,2 (11,49). Średni (SD) czas terapii ADA wynosił 345 (165) dni.	(10,09). Średni (SD) czas terapii PLC wynosił 159 (154) dni.
<p style="text-align: center;">Uwagi:</p> <p>Niedozwolone było zmniejszanie dawki MTX ani drogi podania. Zwiększenie dawki MTX było akceptowane jedynie w przypadku naturalnego wzrostu chorego, jednak zmianie nie uległa ustalona na początku badania dawka przypadająca na metr kwadratowy powierzchni ciała chorego. Część chorych zażywała także GKS systemowe w dawce <0,20 mg/kg/dzień, mediana dawki wynosiła 0,14 mg/kg/dzień.</p>							

*chorzy stosujący PLC w 4. tygodniu mieli możliwość wcześniejszego wejścia w etap otwarty badania (ang. *early escape*) w przypadku pogorszenia ich stanu, definiowanego jako $\geq 30\%$ wzrost AJC oraz obecnością co najmniej 2 nowych stawów objętych chorobą względem tych wartości na początku badania. Chorzy mieli również taką możliwość w 8. tygodniu w przypadku braku poprawy, definiowanej jako <30% poprawa AJC w porównaniu do wartości ocenionej na początku badania

³¹ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W badaniu *Burgos-Vargas 2015* przeprowadzonym w populacji chorych na ERA analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie (zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30) oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne));
- ⊕ aktywność choroby w skali BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – skala służąca do pomiaru aktywności choroby); zmiana wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI oraz częstość występowania co najmniej 50% poprawy wyniku w skali BASDAI (BASDAI 50));
- ⊕ ocena liczby obrzękniętych (SJC, ang. *swollen joint count*) i tkliwych (TJC, ang. *tender joint count*) stawów;
- ⊕ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych (liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, zapalenie przyczepów ścięgniastych według kryteriów MASES (ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych) i wskaźnika SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii));
- ⊕ liczba palców objętych stanem zapalnym;
- ⊕ ocena nasilenia bólu (ocena ogólnego bólu pleców przez chorego oraz ogólna ocena bólu przez rodziców chorego);
- ⊕ częstość przerywania leczenia objawowego;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Z kolei, w badaniu *SYCAMORE 2017*, w którym brali udział chorzy na nMIZS oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz CHAQ (ang. *Children Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci) oraz CHQ (ang. *Child Health Questionnaire* – Dziecięca Skala Zdrowia));
- ⊗ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów ACR);
- ⊗ aktywność choroby (w skali JADAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity* – wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów), częstość występowania minimalnej aktywności choroby oraz nasilenia objawów choroby);
- ⊗ liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych.
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, działania i zdarzenia niepożądane analizowane łącznie i osobno, ciężkie zdarzenia niepożądane).

Okres obserwacji w badaniu *SYCAMORE 2017* wynosił maksymalnie 103,2 tygodnie (2 lata) (chorych leczono przez 77,4 tygodnie (18 miesięcy)).

Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu *Burgos-Vargas 2015* oceniano do 12. tygodnia badania w ramach etapu zaślepionego oraz w głównych punktach czasowych etapu otwartego badania, tj. w tygodniu 52. oraz – w odniesieniu do oceny skuteczności – w tygodniach: 24., 108 oraz 156. dla następujących punktów końcowych: AJC, ACR Pedi 30/50/70, TJC, SJC oraz liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem. W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników przedstawionych w publikacji *EMA 2014* dla oceny ACR Pedi 30/50/70 w 36. tygodniu badania, gdyż dla tego punktu końcowego przyjęto wyniki z nowszej publikacji – *EMA 2016*, w której nie podano danych dla tego czasu raportowania. Dane pochodzące z *EMA 2016* uznano za bardziej aktualne, a przez to bardziej wiarygodne. W odniesieniu do długookresowej oceny bezpieczeństwa, przedstawiono dane z publikacji *Burgos-Vargas 2015* oraz *EMA 2016* dla 52 tygodniowego okresu obserwacji, uzupełniając je o dane dla 204 tygodniowego czasu raportowania na podstawie dokumentu *EMA 2016*. Analiza ta została przeprowadzona dla populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ADA w dowolnym momencie badania. Okres raportowania dotyczył momentu od przyjęcia przez chorych pierwszej dawki ADA aż do tygodnia 204. (etap zaślepiony i otwarty badania).

Za publikację nadrzędną uznano publikację *Burgos-Vargas 2015*. W przypadku niespójności wyników z publikacji nadrzędnej a danymi z *EMA 2016* lub *EMA 2014*, przedstawiano informacje z publikacji *Burgos-Vargas 2015*, w następnej kolejności z *EMA 2016*, gdyż jest

ona bardziej aktualnym źródłem danych niż dokument *EMA 2014*. Ewentualne odstępstwa od tej zasady opatrzone odpowiednim komentarzem.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (**Tabela 5**).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających ich wykorzystanie w analizie, w rozdziale 7.2 oznaczano go jako nie oceniany wraz z wyjaśnieniem.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *Burgos Vargas 2015* oraz *SYCAMORE 2017*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Jakość życia związana ze stanem zdrowia	SYCAMORE 2017	<p>Jakość życia zależną od zdrowia oceniano na podstawie kwestionariusza CHAQ, w skali od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (wysoka niepełnosprawność) oraz CHQ, w skali 0 do 100, gdzie wyższy wskaźnik oznacza lepsze funkcjonowanie.</p> <p>Kwestionariusz CHAQ wywodzi się z kwestionariusza używanego u dorosłych chorych z rozpoznaniem RZS. Zawiera dwa wskaźniki – niepełnosprawności i dyskomfortu. Wskaźnik niepełnosprawności składa się z 30 pytań zgrupowanych w 8 kategoriach, w których przynajmniej jedno pytanie odnosi się wyłącznie do dzieci w różnym wieku. Jeśli dziecko nie potrafi wykonać pewnych czynności z uwagi na wiek, a nie z powodu choroby, rodzic powinien zaznaczyć odpowiedź „nie dotyczy”. Na każde pytanie istnieją cztery warianty odpowiedzi, liczone w skali od 0 do 3. W przypadku stosowania przyrządów pomocniczych lub gdy wymagana jest pomoc innej osoby w danej kategorii, odpowiedzi przypisuje się wartość 2, a wskaźnik niesprawności obliczany jest jako średnia z ośmiu najwyższych ocen z każdej kategorii. Dyskomfort określa się na podstawie nasilenia bólu, mierzonego na 100 mm skali VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa). Ponadto na skali VAS chory lub rodzic podaje nasilenie zapalenia stawów chorego.</p> <p>CHQ jest odpowiednia dla dzieci >4. roku życia. Najczęściej u tych chorych wykorzystywana jest forma dla rodziców chorych (ang. <i>CHQ Parent Form 50</i>), która zawiera 50 pytań odnoszących się do różnych wymiarów jakości życia: całkowitego zdrowia, aktywności fizycznej, codziennej aktywności, bólu, zachowania, samopoczucia, samooceny, wpływu emocjonalnego na rodziców i ograniczeń w życiu rodziny. Ankieta CHQ uzupełniona jest o ogólne pytania odnoszące się do dziecka i jego opiekuna. W odpowiedziach trzeba uwzględniać okres ostatnich czterech</p>	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku w przypadku CHAQ i podwyższenie wyniku w przypadku CHQ) tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia stanowi istotny klinicznie punkt końcowy. CHAQ – w zależności od źródła, za klinicznie znaczącą poprawę uważane jest zmniejszenie wskaźnika niesprawności o 0,13 lub 0,188. Wartości 0,13, 0,63 oraz 1,75 odpowiadają różnym stopniom niesprawności, odpowiednio: łagodnej, od łagodnej do umiarkowanej oraz umiarkowanej. Z kolei, jako minimalne kliniczne pogorszenie jest traktowane zwiększenie wskaźnika niesprawności o średnio 0,75 lub 0,125 [7, 19, 24, 37]. W badaniu SYCAMORE 2017 jako wartość MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica) podano: -0,188 dla poprawy oraz 0,125 dla pogorszenia [7, 19, 24, 37].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>tygodni. Dwa oddzielne wskaźniki oceniają funkcjonowanie fizyczne (<u>PhS</u>, ang. <i>physical</i>) i psychospołeczne (<u>PsS</u>, ang. <i>psychosocial</i>) – oba mogą wynosić od 0 do 100, wyższy wskaźnik oznacza lepsze funkcjonowanie. Średnia wartość dla obu wskaźników obliczona dla całej populacji dzieci w tym wieku wynosi 50 ± 10. CHQ jest do tej pory najszerzej stosowaną metodą pomiaru jakości życia w badaniach klinicznych [24].</p> <p>Oceniano zmianę względem wartości początkowych. Oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.</p>		<p>Autorzy badania SYCAMORE 2017 wskazują, że nie określono specyficznych wartości MCID dla kwestionariusza CHQ.</p>
Odpowiedź na leczenie	Kryteria poprawy według Gianniniego (ACR Pedi)	Burgos-Vargas 2015	<p><u>Kryteria opracowane przez Gianniniego, określone jako ACR Pediatric (Pedi) 30</u> służą ocenie odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS. Według nich, poprawę u chorych na MIZS można wykazać, gdy nastąpi co najmniej 30% polepszenie w 3 z 6 następujących parametrów, z tym że w przypadku pozostałych wskaźników nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (AJC); ⊗ liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; ⊗ ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza; ⊗ ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko; ⊗ ocena niepełnosprawności; ⊗ laboratoryjny wskaźnik zapalenia (np. OB. (odczyn Biernackiego), CRP (ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne (ostrej fazy))) [12, 22]. <p><u>AJC</u> – w badaniu oceniano liczbę zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) w skali od 0 do 68, gdzie 0 oznacza brak stawów zajętych chorobą, a 68 – wszystkie 68 stawów zajętych chorobą.</p> <p><u>Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości</u> – oceniano w skali od 0 do 66, gdzie 0 oznacza brak stawów z ograniczeniem ruchomości, a 66 – wszystkie 66 stawów z ograniczeniem</p>	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie według kryteriów poprawy Gianniniego jest istotnym punktem końcowym, wymienianym w zaleceniach EMA [10] jako istotny do oceny jako pierwszorzędowy punkt końcowy. W związku z powyższym, punkt ten należy uznać za istotny klinicznie.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>ruchomości.</p> <p><u>Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza / rodzica / chorego</u> – oceniano w skali VAS 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby.</p> <p><u>Ocena niepełnosprawności</u> – oceniano za pomocą kwestionariusza CHAQ, opisanego w wierszu powyżej.</p> <p><u>Laboratoryjny wskaźnik zapalenia</u> – oceniano zmianę w stężeniu hsCRP (ang. <i>high sensitivity C-reactive protein</i> – wysokoczuły test dla białka C-reaktywnego (ostrej fazy)). Białko CRP, należące do klasy białek ostrej fazy jest biomarkerem zapalenia. U chorych na MIZS obserwuje się zwiększone stężenie CRP. Test wysokiej czułości pozwala oznaczyć stężenie białka CRP, którego nie dałoby się wyznaczyć standardowym testem CRP. Wykonywany jest test immunoenzymatyczny ELISA (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> – enzymatyczny test immunosorbencji).</p> <p>Ocena procentowej zmiany AJC od początku badania aż do 12. tygodnia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Uwzględnione w analizie parametry (zmiany względem wartości początkowych) oceniano w 12. i 52. tygodniu badania (AJC także w 24., 108. i 156. tygodniu badania).</p>		
		SYCAMORE 2017	<p>Odpowiedź ACR Pedi 30/50/70/90/100 definiuje się jako poprawę względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych komponentów kryteriów oceny według Gianniniego, wymienionych powyżej w wierszu tabeli. Jednocześnie nie może dojść do pogorszenia o 30% w przypadku więcej niż jednego z pozostałych wskaźników. [24, 29].</p> <p>W badaniu SYCAMORE 2017 oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR	<i>Burgos-Vargas 2015</i>	Definicję odpowiedzi ACR Pedi 30/50/70/90 przedstawiono w wierszu powyżej. Uwzględnione w analizie wyniki oceniano w 12., 24., 52., 108. i 156. tygodniu badania.	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Kryteria odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi dotyczą oceny w zakresie poprawy stanu chorego i mają istotne znaczenie dla oceny skuteczności leczenia. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Aktywność choroby	Ocena w skali BASDAI	<i>Burgos-Vargas 2015</i>	BASDAI tworzy dziesięć skal VAS, służących do udzielenia odpowiedzi na 6 pytań dotyczących pięciu objawów, tj. zmęczenie/znużenie (pytanie 1.), nasilenie bólu szyi, pleców lub bioder (pytanie 2.), nasilenie bólu lub obrzęku innych stawów (pytanie 3.), nasilenie dyskomfortu w miejscach czułych na nacisk (pytanie 4.), ogólne nasilenie sztywności po przebudzeniu się (pytanie 5.), czas trwania sztywności porannej (pytanie 6.). Wynik BASDAI mieści się w przedziale od 0 do 10 [6, 26]. Oceniano wynik ogółem oraz poranną sztywność stawów (składową 5. i 6. wg BASDAI). Zmianę wyniku względem wartości początkowych dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI oceniano w 12. tygodniu badania.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Wynik ≥ 4 w skali BASDAI oznacza wysoką aktywność choroby. MCID odpowiedzi BASDAI wynosi 10 mm (spadek o minimum 1 punkt) lub 22,5% [6, 20].
	BASDAI 50	<i>Burgos-Vargas 2015</i>	BASDAI 50 oznacza co najmniej 50% poprawę wyniku w skali BASDAI [6]. Oceniano częstość występowania wyniku BASDAI 50. Uwzględnione w analizie wyniki oceniano w 12. i 52. tygodniu	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			badania.	większa skuteczność leczenia.	
	JADAS	SYCAMORE 2017	<p>Wskaźnik JADAS składa się z 4 zmiennych:</p> <ul style="list-style-type: none"> * całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza, mierzona na 10-centymetrowej skali VAS, gdzie 0 oznacza brak aktywności, a 10 oznacza maksymalna aktywność; * całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica, mierzona na 10-centymetrowej skali VAS, gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie, a 10 oznacza bardzo złe samopoczucie; * liczba stawów aktywnych, w których stwierdza się obrzęk; jeśli nie jest on obecny, liczy się dodatkowo stawy z ograniczeniem ruchomości i wzmożonym uciepleniem, bólem lub tkliwością. Można ocenić 71, 27 (w tym stawy kręgosłupa szyjnego, łokcie, nadgarstki, 1. do 3. staw śródreczno-paliczkowy, bliższy staw międzypaliczkowy, biodra, kolana i kostki) lub 10 stawów (JADAS 71, JADAS 27, JADAS 10); * wartość szybkości sedymentacji erytrocytów (ESR, ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>) sformatowana do skali 0-10 z wykorzystaniem następującej formuły: $(ESR [mm/godz.] - 20) / 10$, w celu uniknięcia uzyskania nadmiernej masy w odniesieniu do wskaźnika ogółem. <p>Wartość JADAS oblicza się jako sumę punktów z 4 zmiennych, co globalnie daje wyniki 0-101, 0-57 lub 0-40 w zależności od tego, czy obliczamy JADAS 71, JADAS 27 czy JADAS 10 [24].</p> <p>Oceniano zmianę względem wartości początkowych. Oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.</p>	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Minimalna aktywność choroby wg JADAS 71, JADAS 27 czy JADAS 10 definiowana jest jako osiągnięcie wartości 2 dla chorych na nMIZS oraz 3,8 dla chorych na wielostawowe MIZS. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie.
	Minimalna aktywność choroby		Minimalna aktywność choroby definiowana jest u chorych z nMIZS jako wynik wynoszący $\leq 2,5$ w ogólnej ocenie przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS (wyższy wynik wskazuje na większą aktywność choroby) oraz brak obrzękniętych stawów.	Im większa liczba chorych z poprawą wyniku (obniżeniem)	Ocena minimalnej aktywności choroby według przedstawionych wartości jest zwalidowaną metodą

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>U chorych na wielostawowe MIZS wartość tą definiuje się jako wynik wynoszący $\leq 3,4$ w ogólnej ocenie przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS (wyższy wynik wskazuje na większą aktywność choroby), wynik $\leq 2,1$ w ogólnej ocenie dokonanej przez chorego/opiekuna na 10-centymetrowej skali VAS oraz obecność ≤ 1 obrzękniętego stawu.</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania minimalnej aktywności choroby. Oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.</p>	wyniku), tym większa skuteczność leczenia.	oceny stanu zdrowia chorego [4]. Jest to punkt końcowy istotny klinicznie.
	Nasilenie objawów choroby		<p>W badaniu oceniano częstość występowania nasilenia objawów choroby. Oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.</p>	Im mniejsza liczba chorych z nasileniem objawów choroby, tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Nasilenie objawów choroby ogranicza prawidłowe funkcjonowanie chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z nasileniem objawów choroby można uznać za istotne klinicznie.</p>
Ocena obrzękniętych i tkliwych stawów		<i>Burgos-Vargas 2015</i>	<p>Oceniano liczbę tkliwych stawów – ocena 72 stawów – oraz liczbę obrzękniętych stawów – ocena 68 stawów.</p> <p>Uwzględnione w analizie wyniki, tj. zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów, oceniano w 12., 24., 52., 108. i 156. tygodniu badania. W 52. tygodniu badania oceniano także liczbę chorych bez obrzękniętych/tkliwych stawów (wynik TJC/SJC=0) oraz czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby obrzękniętych/tkliwych stawów.</p>	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Liczba obrzękniętych lub tkliwych stawów wpływa na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane z TJC/SJC można</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				uznać za istotne klinicznie.
Ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych	Burgos-Vargas 2015	<p>W badaniu oceniano liczbę przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES oraz wskaźnika SPARCC.</p> <p><u>Liczbę przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem oceniano w 35 lokalizacjach.</u></p> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES</u> – ocenianych jest 13 lokalizacji i punktowanych 0 = "niebolesne" oraz 1 = "bolesne". Ilość punktów może wahać się od 0 do 13. Oceny dokonuje się w miejscach przyczepu ścięgien lub więzadeł do kości, tj.: pierwszy i siódmy staw żebrowo-chrzęstny, przedni i tylny górny kolec biodrowy, grzebień biodrowy, piąty wyrostek kolczysty, przyczep ścięgna Achillesa (prawy, lewy) [28].</p> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg wskaźnika SPARCC</u> – ocena stanu zapalnego dokonywana jest w 16 lokalizacjach. Ilość punktów może wahać się od 0 do 16. Oceny dokonuje się w następujących miejscach:</p> <ul style="list-style-type: none"> * krętarz większy (lewy/prawy (L/P)); * przyczep mięśnia czworogłowego do górnego brzegu rzepki (L/P); przyczep więzadła rzepki do dolnego bieguna rzepki lub guzka kości piszczelowej (L/P); * przyczep ścięgna Achillesa do kości piętowej (L/P); przyczep rozciągna podeszwowego do do kości piętowej (L/P); * nadkłykieć przyśrodkowy i boczny (L/P); przyczep mięśnia nadgrzebieniowego do guzka większego kości ramiennej (L/P) [17]. <p>Uwzględnione w analizie wyniki (zmiany względem wartości początkowych) oceniano w 12. i 52. tygodniu badania (liczbę przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem oceniano także w 24., 108. i 156. tygodniu badania).</p>	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Określenie stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych umożliwi ocenę zdolności do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty te można uznać za istotne klinicznie.</p>
Ocena liczby palców objętych stanem zapalnym	Burgos-Vargas 2015	<p>W badaniu oceniano liczbę palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis</i>). Wynik jest sumą poszczególnych ocen dla każdego z palców, mieści się w zakresie od 0 do 20 i oznacza liczbę palców z obecnym stanem zapalnym.</p>	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Uwzględnione w analizie wyniki oceniano w 12. i 52. tygodniu badania.	skuteczność leczenia.	Stan zapalny palców ma wpływ na zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe związane ze stanem zapalnym palców można uznać za istotne klinicznie.
Ocena nasilenia bólu	<i>Burgos-Vargas 2015</i>	W badaniu oceniano nasilenie ogólnego bólu pleców przez chorego oraz ogólną ocenę bólu przez rodziców chorego. Ocena bólu była mierzona na podstawie skali VAS – 100 mm, przy czym 0 mm oznacza brak bólu, a 100 mm najwyższe nasilenie bólu. Uwzględnione w analizie wyniki oceniano w 12. i 52. tygodniu badania.	Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym większa skuteczność leczenia.	Ocena zmniejszenia nasilenia bólu jest istotna dla chorego. Za klinicznie istotną uważa się zmianę o 10 punktów (zmniejszenie, czy też zwiększenie wyniku w stosunku do wartości początkowych) [8].
Częstość przerywania leczenia objawowego	<i>Burgos-Vargas 2015</i>	W badaniu oceniano częstość występowania dyskontynuacji jednoczesnej terapii objawowej, tj. NLPZ oraz systemowych GKS. Uwzględnione w analizie wyniki oceniano w 52. tygodniu badania.	Im większa częstość występowania przerywania terapii objawowej NLPZ lub GKS oraz im mniejsza liczba chorych wymagająca zastosowania pulsów steroidowych, tym większa skuteczność leczenia.	Możliwość zaprzestania terapii objawowej świadczy o skuteczności terapii ADA, gdyż oznacza brak konieczności stosowania leków redukujących ból i stan zapalny przez chorego. Z kolei, konieczność zastosowania dodatkowych pulsów steroidowych świadczy o braku redukcji objawów.
Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych	<i>SYCAMORE 2017</i>	W badaniu oceniano liczbę chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych. Oceny dokonywano podczas każdej wizyty w ośrodku w. 4., 8., 12. tygodniu, a następnie co 12 tygodni aż do 18. miesiąca badania lub zaprzestania terapii przez chorego z powodu braku powodzenia leczenia, a następnie przez kolejne 6 miesięcy. Oceny dokonywano także podczas wizyt niezaplanowanych.	Im większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Bezpieczeństwo				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p><i>Burgos-Vargas 2015</i></p>	<p>W badaniu <i>Burgos-Vargas 2015</i> bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku do 204. tygodnia badania. Dane zbierano przez cały okres badania i 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (nie przedstawiono ich osobno w badaniu), wymieniono m.in.: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia serca, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne.</p> <p>W badaniu <i>SYCAMORE 2017</i> zdarzenia niepożądane rejestrowano podczas każdej wizyty i odnotowywano od momentu przyjęcia pierwszej dawki badanego leku. Zdarzenia te raportowano, niezależnie od stopnia ich nasilenia lub postrzeganego związku z badanym lekiem. Dane o ciężkich zdarzeniach niepożądanych raportowano od momentu uzyskania świadomej zgody chorego. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano według wersji 18.0 MedDRA (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – międzynarodowy słownik terminologii medycznej).</p> <p>Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [3].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	SYCAMORE 2017	<p>niezwiązane z lekiem;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊗ możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ADA ± sDMARDs (MTX) względem PLC ± sDMARDs (MTX) oceniono według zaleceń GRADE [14].

Jakość wszystkich opublikowanych danych z I etapu badania *Burgos-Vargas 2015* (publikacje *Burgos-Vargas 2015*, *EMA 2016*, *EMA 2014*) oraz z badania *SYCAMORE 2017* (publikacje *Ramanan 2017*, *EMA 2017*) uznano za wysoką. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie. Nie odnotowano istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych została prawidłowo udokumentowana.

W II etapie badania *Burgos-Vargas 2015* wszystkich chorych przydzielono do jednej grupy badanej, z tego powodu jakość danych uzyskanych z tego etapu badania oceniono jako średnią.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została określona jako krytyczna dla wszystkich punktów końcowych, ponieważ odnoszą się one do jakości życia (ocena CHAQ oraz CHQ w badaniu *SYCAMORE 2017*) oraz pomiarów efektywności leczenia (m.in. odpowiedź na leczenie, ocena aktywności choroby, w tym stanu stawów i przyczepów ścięgniastych, możliwość przerwania terapii objawowej oraz ocena nasilenia bólu).

Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (m.in. częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych) została określona jako krytyczna.

3.7.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████████) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [9] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.5). Należy mieć na uwadze, że wzory ulegały nieznacznej modyfikacji

w zależności od dostępności danych, złożoności i rodzaju punktów końcowych, liczby i metodyki uwzględnionych badań.

Kontrola wyników została wykonana krzyżowo (████████), a ostateczną kontrolę przeprowadził jeden analityk (████████).

3.7.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *Burgos-Vargas 2015* oraz *SYCAMORE 2017* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook [15]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.4 (Tabela 49).

W badaniu *Burgos-Vargas 2015* ocenie jakości informacji poddano tylko zaślepiiony I etap badania, w którym porównywani terapię ADA vs PLC. W etapie II wszystkich chorych odślepiiono i przydzielono do grupy ADA.

W obu badaniach, w związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem metody randomizacji, przedstawieniem utraty chorych z badania oraz prawidłowym przedstawieniem wyników i oceną punktów końcowych, ryzyko błędu określono jako niskie. Jedynie w badaniu *Burgos-Vargas 2015*, ze względu na brak zastosowanej stratyfikacji, ryzyko błędu w odniesieniu do utajnienia kodu randomizacji określono jako wysokie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *Burgos-Vargas 2015* oraz *SYCAMORE 2017* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>Burgos-Vargas 2015</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>SYCAMORE 2017</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych zrandomizowano centralnie, bez stratyfikacji (nie przeprowadzono stratyfikacji względem ośrodka badawczego, gdyż spodziewano się niskiej liczby chorych przypadających na dany ośrodek), w stosunku 2:1 do dwóch grup stosujących ADA ± sDMARDs i PLC ± sDMARDs za pomocą interaktywnego serwisu osoby dzwoniącej i interaktywnego serwisu internetowego (ang. <i>Interactive Voice and Web Response service</i>).	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano w stosunku 2:1 do dwóch grup stosujących ADA+MTX i PLC+MTX metodą bloków permutowanych o wielkości bloku 3 (dla ośrodków rekrutujących <10 chorych) lub 3 i 6 (dla ośrodków rekrutujących co najmniej 10 chorych), ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, za pomocą systemu internetowego (ang. <i>Web-based system</i>). W celu zmniejszenia przewidywalności sekwencji losowej, liczby randomizacyjne przydzielano sekwencyjnie we wszystkich ośrodkach (a nie w obrębie ośrodka).	Niskie ryzyko błędu
Utańnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie. Brak stratyfikacji.	Wysokie ryzyko błędu	Randomizacja za pomocą systemu internetowego. (ang. <i>Web-based system</i>) ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu poddano chorych, badaczy i personel medyczny. PLC i ADA podawano w fiolkach o jednakowej objętości (0,8 ml), tą samą drogą podania (s.c.). Interaktywny serwis osoby dzwoniącej i interaktywny serwis internetowy miał zapewnić dostęp do informacji o substancji przyjmowanej przez danego chorego, w przypadku nagłej potrzeby medycznej.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zaślepieniu poddano chorych, badaczy, personel, koordynatora badania, statystyków i osoby analizujące dane. PLC i ADA podawano w identycznie wyglądających fiolkach o jednakowej objętości, tą samą drogą podania (s.c.).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie <i>Burgos-Vargas 2015</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>SYCAMORE 2017</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Zaślepienie obejmowało także personel.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu. Po drugiej analizie śródkresowej (11 marca 2015 r.) prowadzono analizę PP w ramach otwartego etapu badania, w którym chorzy z grupy PLC również zaczęli stosować ADA.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ³² . Podwójnie zaślepiony etap badania wcześniej zakończyło (ang. <i>early escape</i>) łącznie 7 (15,2%) chorych, w tym: w grupie ADA ± sDMARDs łącznie 4 (12,9%) chorych (2 (6,5%) chorych w 4. tygodniu i 2 (6,5%) chorych w 8. tygodniu badania), natomiast w grupie PLC ± sDMARDs łącznie 3 (20,0%) chorych (1 (6,7%) chory w 4. tygodniu i 2 (13,3%) chorych w 8. tygodniu badania).	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ogółem, utracono 16 (17,8%) spośród 90 zrandomizowanych do badania chorych, w tym 9 (15,0%) chorych z grupy ADA + MTX oraz 7 (23,3%) chorych z grupy PLC + MTX. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT, jedynie po drugiej analizie śródkresowej (11 marca 2015 r.), prowadzono analizę PP w ramach otwartego etapu badania, w którym chorzy z grupy PLC również zaczęli stosować ADA. Etap otwarty badania pozostaje w toku.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano innych źródeł błędów w badaniu.	Niskie ryzyko błędu

³² ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (CI, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

W badaniu *Burgos-Vargas 2015*, w przypadku gdy dane liczbowe podawano w postaci wartości zaokrąglonych do drugiego miejsca po przecinku (np. w publikacjach EMA), średnie oraz SD zaokrąglano do pierwszego miejsca po przecinku, w celu zachowania spójności z wartościami podanymi w publikacji głównej (*Burgos-Vargas 2015*).

W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników, które zostały przedstawione dla obu grup łącznie, gdyż na ich podstawie niemożliwe było wnioskowanie na temat różnic między analizowanymi grupami.

W przypadku wyników, dla których obliczenia własne były rozbieżne z wynikami przedstawionymi przez autorów badania, jako nadrzędne uznawano obliczenia wykonane przez analityków, a ewentualne rozbieżności opatrywano odpowiednim komentarzem.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 7.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania odpowiedzi na leczenie ACR Pedi 70, parametr OR wyniósł 4,86 (95% CI: 1,14; 20,70), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ADA ± sDMARDs jest 4,86 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,35 (95% CI: 0,08; 0,62), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 35% wyższe w grupie badanej niż w grupie stosującej PLC ± sDMARDs. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 13), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu ADA ± sDMARDs zamiast zastosować leczenie niezawierające ADA, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek wystąpienia odpowiedzi ACR Pedi 70 w czasie 12 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzeń niepożądanych o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem ogółem) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zakażenia dróg oddechowych w czasie 12 tygodni, parametr OR wyniósł 0,70 (95% CI: 0,10; 4,69), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ADA ± sDMARDs stanowi 70% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,04 (95% CI: -0,24; 0,16), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 4% niższe w grupie badanej niż w grupie leczonej kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których

redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA

Skuteczność adalimumabu w populacji dzieci chorych na ERA, stosowanego przez 67,7% chorych w skojarzeniu z MTX/SSZ względem placebo stosowanego przez 73,3% chorych razem z sDMARDs, została oceniona na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (publikacje *Burgos-Vargas 2015*, *EMA 2016* oraz *EMA 2014*), po 12 tygodniach trwania fazy zaślepionej, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów poprawy według Gianniniego);
- ⊕ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊕ ocena obrzękniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniowych;
- ⊕ liczba palców objętych stanem zapalnym;
- ⊕ ocena nasilenia bólu.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Odpowiedź na leczenie

3.9.1.1. Zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30)

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (stawy z obrzękiem z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) w 12 tygodniowym okresie obserwacji, zaobserwowano znacznie wyższą redukcję AJC w grupie ADA ± sDMARDs (62,6%) niż w grupie PLC ± sDMARDs (11,6%). Według autorów publikacji, różnica między grupami była istotna statystycznie. Podobne zmiany (ADA ± sDMARDs vs PLC ± sDMARDs, redukcja odpowiednio o 83,3% i 32,1%) wykazano w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla tego punktu końcowego dla populacji z wykluczeniem chorych, którzy ukończyli I etap badania przed 12. tygodniem (ang. *early escape*). Również w tym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie według autorów badania.

W odniesieniu do pozostałych komponentów ACR Pedi 30, korzystniejsze rezultaty odnotowano w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, jednakże w większości różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Jedyna istotna statystycznie różnica między wynikami odnotowanymi u chorych stosujących ADA ± sDMARDs a PLC ± sDMARDs dotyczyła oceny ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców. Autorzy publikacji wskazali natomiast na brak istotności statystycznej tej różnicy. Co istotne, w grupie stosującej adalimumab zmiana wyniku CHAQ wskazuje na istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności chorych (za klinicznie znaczącą poprawę uważane jest – w zależności od źródła – zmniejszenie wskaźnika niesprawności o 0,13 lub 0,188).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30) na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiany w parametrach dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30)										
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	AJC (0-68) [%]	ITT (LOCF)*	-62,6 (59,5)	31	-11,6 (100,5)	15	-51,00 (-106,00; 4,00)	NIE***	
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>			ITT (analiza obserwacyjna)	-83,3 (24,9)	27	-32,1 (100,7)	12	-51,20 (-108,94; 6,54)	NIE^	
			PP (LOCF)**	-66,0 (57,3)	27	-30,2 (72,4)	14	-35,80 (-79,45; 7,85)	NIE	
<i>Burgos-Vargas 2015</i>		Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (0-66)	ITT (LOCF)		-3,3 (3,9)	31	-1,1 (3,8)	15	-2,20 (-4,56; 0,16)	NIE
		Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-100)			-31,4 (24,8)	31	-22,1 (23,3)	15	-9,30 (-23,97; 5,37)	NIE
		Ocena ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców (0-100)			-29,2 (29,8)	31	-16,5 (10,5)	15	-12,70 (-24,46; -0,94)	TAK^^
		Ocena niepełnosprawności CHAQ (0-3)			-0,2 (0,6)	31	-0,1 (0,4)	15	-0,10 (-0,39; 0,19)	NIE
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	Stężenie hsCRP [mg/l]		0,4 (16,4)	31	-4,8 (23,1)^^^	15	5,20 (-7,84; 18,24)	NIE		
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*LOCF, ang. *last observation carried forward* – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; mediana (Q1; Q3; ang. *quartile* – kwartył) zmiany procentowej wynosiła -88,9 (-100,0; -55,0) dla ADA i -50,0 (-76,2; 66,7) dla PLC; p=0,025; wartości liczbowe (SD, MD, 95% CI) uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2016*

**PP, ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem badania; mediana (Q1; Q3) zmiany procentowej wynosiła -90,9 (-100,0; -66,7) dla ADA i -58,3 (-76,2; 25,0) dla PLC; p=0,038

***według autorów badania wynik był istotny statystycznie, p=0,039

^według autorów badania wynik był istotny statystycznie, p=0,018

^^według autorów badania wynik nie był istotny statystycznie, p=0,117

^^publikacja *Burgos-Vargas 2015* wskazuje na wynik ujemny, mimo, że publikacja ta jest nadrzędna, wynik podany w *EMA 2014* uznano za bardziej prawdopodobny

3.9.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

Znamienną statystycznie różnicę między grupami na korzyść chorych stosujących ADA ± sDMARDs odnotowano w 12. tygodniu badania dla parametrów ACR Pedi 70 oraz 90, przy czym według autorów publikacji, różnica między grupami dla ACR Pedi 90 nie była istotna statystycznie.

Zaobserwowano ponadto wyższy wskaźnik odpowiedzi dla grupy badanej w odniesieniu do ACR Pedi 30 oraz 50. Różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 9.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)	N				
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR											
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	ACR Pedi 30	ITT (NRI)	22 (71,0)	31	9 (60,0)	15	1,63 (0,45; 5,93)	0,11 (-0,19; 0,40)	n/d	NIE
		ACR Pedi 50		21 (67,7)	31	6 (40,0)	15	3,15 (0,88; 11,31)	0,28 (-0,02; 0,57)	n/d	NIE
		ACR Pedi 70		17 (54,8)	31	3 (20,0)	15	4,86 (1,14; 20,70)	0,35 (0,08; 0,62)	3 (2; 13)	TAK
		ACR Pedi 90		13 (41,9)	31	2 (13,3)	15	4,69 (0,90; 24,46)	0,29 (0,04; 0,53)	4 (2; 25)	TAK**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie

**według autorów badania wynik nie był istotny statystycznie, p=0,092

3.9.2. Aktywność choroby w skali BASDAI

3.9.2.1. Zmiana wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI

Istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej, odnotowano w odniesieniu do porannej sztywności stawów ocenianej w skali BASDAI. Jednakże, według autorów badania, różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do oceny aktywności choroby ogółem, chociaż wyższą redukcję wyniku odnotowano w grupie badanej. W obu grupach zmiana wyniku była istotna klinicznie (≥ 1 punkt).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 10.

Zmiana względem wartości początkowych wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA \pm sDMARDs		PLC \pm sDMARDs		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI									
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	12	Wynik ogółem	ITT (LOCF)	-2,5 (2,8)	31	-1,4 (2,2)	15	-1,10 (-2,59; 0,39)	NIE
		Ocena porannej sztywności stawów (składowa 5. i 6. BASDAI (0-10))		-3,0 (3,1)	31	-1,3 (2,1)	15	-1,70 (-3,22; -0,18)	TAK*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*według autorów badania wynik nie był istotny statystycznie, $p=0,062$

3.9.2.2. Częstość występowania wyniku BASDAI 50

Odpowiedź według kryteriów BASDAI 50 obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ADA \pm sDMARDs (około 62% chorych) niż w grupie PLC + sDMARDs (około 27% chorych). Według autorów publikacji różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 11.

Liczba chorych, u których odnotowano 50% poprawę w zakresie aktywności choroby według kryteriów BASDAI na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania poprawy w zakresie aktywności choroby											
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	BASDAI 50	ITT (NRI)	19 (61,3)	31	4 (26,7)	15	4,35 (1,12; 16,85)	0,35 (0,06; 0,63)	1 (2; 17)	TAK*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

*według autorów badania wynik nie był istotny statystycznie, p=0,057

3.9.3. Ocena obrzękniętych i tkliwych stawów

Większą redukcję w odniesieniu do liczby tkliwych oraz obrzękniętych stawów odnotowano w grupie badanej w porównaniu z grupą stosującą PLC ± sDMARDs. Średnie różnice między grupami wynosiły dla TJC -3,40, a dla SJC -1,10. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 12.

Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	TJC (0-72)	ITT (LOCF)	-7,9 (8,3)	31	-4,5 (9,0)	15	-3,40 (-8,81; 2,01)	NIE
		SJC (0-68)		-3,5 (5,6)	31	-2,4 (4,7)	15	-1,10 (-4,19; 1,99)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.4. Ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniowych

W 12 tygodniowym okresie obserwacji, w grupie chorych stosujących ADA ± sDMARDs w porównaniu z grupą kontrolną, zaobserwowano większą redukcję w zakresie liczby przyczepów ścięgniowych objętych stanem zapalnym, poprawę wyniku według kryteriów

MASES oraz wskaźnika SPARCC. Zaobserwowane różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 13.

Zmiana względem wartości początkowych odnośnie parametrów dotyczących oceny przyczepów ścięgniowych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana w parametrach dotyczących oceny przyczepów ścięgniowych									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Liczba przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem (0-35)	ITT (LOCF)	-4,4 (6,2)	31	-2,7 (5,0)	15	-1,70 (-5,04; 1,64)	NIE
		Zapalenie przyczepów ścięgniowych wg kryteriów MASES (0-13)		-1,7 (2,6)	31	-0,7 (2,3)	15	-1,00 (-2,48; 0,48)	NIE
		Zapalenie przyczepów ścięgniowych wg wskaźnika SPARCC (0-16)		-2,6 (3,3)	31	-2,4 (2,7)	15	-0,20 (-1,99; 1,59)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.1. Liczba palców objętych stanem zapalnym

Po 12 tygodniowym okresie obserwacji nie odnotowano znamienne statystycznie różnic (na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania) między grupami w odniesieniu do liczby palców objętych stanem zapalnym. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian względem wartości początkowych, natomiast w grupie chorych stosujących ADA ± sDMARDs wystąpiła poprawa ocenianego parametru.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 14.

Zmiana liczby palców objętych stanem zapalnym względem wartości początkowych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	MD (95% CI)	IS
----------------------	------------	---------------	---------	---------------	---------------	-------------	----

				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Liczba palców objętych stanem zapalnym (0-20)	ITT (LOCF)	-0,4 (1,5)	31	0,0 (0,0)	15	Nieemożliwe do obliczenia	NIE*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*informacja podana przez autorów badania; p=0,380

3.9.2. Ocena nasilenia bólu

Redukcja nasilenia ogólnego bólu pleców oceniana przez chorego oraz ogólnego bólu oceniana przez jego rodziców po 12 tygodniach była większa w grupie badanej niż w grupie stosującej

PLC ± sDMARDs. Różnica między tymi grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Zmianę istotną klinicznie (tzn. zmianę wyniku o 10 punktów) zaobserwowano w grupie badanej w odniesieniu do obu ocenianych punktów końcowych, natomiast w grupie placebo znamienną klinicznie redukcję wyniku zaobserwowano jedynie, gdy ocena bólu była dokonywana przez rodziców chorego.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Zmiana względem wartości początkowych w parametrach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Analiza	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana nasilenia bólu									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ocena ogólnego bólu pleców przez chorego (0-100)	ITT (LOCF)	-14,6 (24,2)	31	-9,5 (23,9)	15	-5,10 (-19,89; 9,69)	NIE
		Ogólna ocena bólu przez rodziców chorego (0-100)		-32,5 (29,0)	31	-19,9 (21,7)	15	-12,60 (-27,59; 2,39)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10. Ocena bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA

Ocena bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs w populacji dzieci chorych na ERA została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania *Burgos-Vargas 2015* (publikacje *Burgos-Vargas 2015* oraz *EMA 2014 i EMA 2016*) dla 12 tygodniowego, zaślepionego etapu badania, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

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

W analizie nie uwzględniono wyników, które podano jedynie dla jednej z grup, gdyż na ich podstawie niemożliwe było wnioskowanie na temat różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA ± sDMARDs lub PLC ± sDMARDs.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Zgony ogółem	0 (0,0)	31	0 (0,0)	15	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.2. Zdarzenia niepożądane o możliwym/ prawdopodobnym związku z leczeniem

Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem wystąpiły u podobnej liczby chorych z grupy badanej (29,0%) i kontrolnej (około 27%). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o możliwym związku z leczeniem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem									
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	12	Zdarzenia niepożądane o możliwym / prawdopodobnym związku z leczeniem w ocenie badacza ogółem	9 (29,0)	31	4 (26,7)	15	1,13 (0,28; 4,48)	0,02 (-0,25; 0,30)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza danych dotycząca częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do częstości występowania tych zdarzeń ogółem, jak również w stosunku do poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii zaburzeń.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 chorego z grupy badanej i był to ból głowy i ból w nadbrzuszu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 20
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	1 (3,2)	31	0 (0,0)	15	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ciężkie zakażenia ogółem	0 (0,0)	31	0 (0,0)	15	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ból głowy	1 (3,2)*	31	0 (0,0)	15	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ból w nadbrzuszu	1 (3,2)*	31	0 (0,0)	15	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*ból głowy oraz nudności odnotowano u tego samego chorego (w publikacji *EMA 2014* zdarzenia te określono jako możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem, jednakże publikacja *EMA 2016* jest aktualniejsza, a przez to nadrzędna w stosunku do publikacji *EMA 2014*, i z tego powodu uwzględniono dane zawarte w tym dokumencie)

3.10.4. Zdarzenia niepożądane

W czasie 12 tygodniowego zaślepionego etapu badania, zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano częściej u chorych stosujących ADA ± sDMARDs (około 68%) niż w grupie kontrolnej (około 53%), jednakże różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W żadnej z grup nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz prowadzących do zaprzestania stosowania badanego leku.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, ból w miejscu wstrzyknięcia, podwyższone stężenie AIAT (aminotransferaza alaninowa), ból w nadbrzuszu, nudności oraz

omdlenie. Zgodnie z opinią badacza, obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny, bądź umiarkowany stopień nasilenia.

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *EMA 2016*, okresowe zmiany stężeń w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych i chemicznych względem wartości początkowych były niewielkie i nieistotne klinicznie w obu grupach.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 20
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zdarzenia o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem)	21 (67,7)	31	8 (53,3)	15	1,84 (0,52; 6,50)	0,14 (-0,16; 0,45)	NIE
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane ogółem (bez zdarzeń o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem) ^{^^}	12 (38,7)	31	4 (26,7)	15	1,74 (0,45; 6,72)	0,12 (-0,16; 0,40)	NIE
		Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	0 (0,0)	31	0 (0,0)	15	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	31	0 (0,0)	15	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
<i>Burgos-Vargas 2015</i>		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku	0 (0,0)	31	0 (0,0)	15	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,10; 0,10)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Zakażenia ogółem ^{^^^}	9 (29,0)	31	3 (20,0)	15	1,64 (0,37; 7,22)	0,09 (-0,17; 0,35)	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	3 (9,7)	31	2 (13,3)	15	0,70 (0,10; 4,69)	-0,04 (-0,24; 0,16)	NIE
		Zapalenie żołądka i jelit	2 (6,5)	31	0 (0,0) ^{**}	15	4,56 (0,23; 90,69)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	12	Ból głowy*	4 (12,9)	31	0 (0,0)	15	4,90 (0,56; 42,68)	0,13 (-0,02; 0,28)	NIE
<i>Burgos-Vargas 2015</i>		Omdlenie	2 (6,5) ^{***}	31	0 (0,0) ^{**}	15	4,56 (0,23; 90,69)	0,06 (-0,06; 0,19)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ból w nadbrzuszu	2 (6,5)	31	1 (6,7)**	15	0,97 (0,08; 11,57)	-0,00 (-0,16; 0,15)	NIE
		Nudności	2 (6,5)	31	1 (6,7)**	15	0,97 (0,08; 11,57)	-0,00 (-0,16; 0,15)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą ogółem	1 (3,2)	31	0 (0,0)	15	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
		Cytoliza wątrobowa (ang. <i>hepatic cytolysis</i>)	1 (3,2)^	31	0 (0,0)	15	4,41 (0,07; 288,55)	0,03 (-0,08; 0,14)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Ból w miejscu wstrzyknięcia	3 (9,7)	31	1 (6,7)**	15	1,50 (0,14; 15,77)	0,03 (-0,13; 0,19)	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	12	Podwyższone stężenie AIAT	3 (9,7)	31	0 (0,0)**	15	4,73 (0,40; 55,83)	0,10 (-0,04; 0,23)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*w publikacji *Burgos-Vargas 2015* zdarzenie to przypisano do grupy placebo, jednakże biorąc pod uwagę podany odsetek chorych (12,9%), u których wystąpił ból głowy, należy uznać iż z większym prawdopodobieństwem zdarzenie to dotyczyło grupy badanej

**brakujące dane dla grupy uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2016*

***w publikacji *EMA 2016* oba przypadki omdlenia oceniono jako niezwiązane z przyjmowanym lekiem według oceny badacza

^u chorego odnotowano przejściowe podwyższone stężenie AIAT począwszy od badań przesiewowych i podczas większości wizyt; w 30. dniu badania zaobserwowano u niego maksymalne stężenie AIAT, które było 3,7 razy wyższe niż górna granica normy (ULN, ang. *upper limit of normal*); w tym czasie stężenie AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) było 1,87 razy wyższe niż ULN; bilirubina całkowita i fosfataza alkaliczna nie były u niego podwyższone podczas badania

^^obliczenia własne

^^^w tym: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pęcherza moczowego oraz zanokcica

3.11. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na ERA – analiza w podgrupach

Dla pierwszorzędownego punktu końcowego w badaniu *Burgos-Vargas 2015* (publikacja *EMA 2014*), tzn. zmiany procentowej AJC w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni przeprowadzono także analizę w podgrupach chorych w zależności od stosowanych przez nich na początku udziału w badaniu leków, wieku, płci, rasy, obecności antygenu HLA-B27 (ang. *human leucocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny), stężenia hsCRP oraz wartości BMI (ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała).

Według autorów publikacji *EMA 2014*, statystycznie istotne różnice między grupami na korzyść chorych leczonych adalimumabem, zaobserwowano dla podgrupy chorych stosujących na początku badania NLPZ, płci męskiej, chorych rasy białej, chorych z obecnością antygenu HLA-B27, chorych o masie ciała w zakresie normy.

Ponadto, lepszą odpowiedź na terapię ADA zaobserwowano u chorych w wieku od 6 do 9 lat w porównaniu ze starszymi chorymi. Korzystniejszy wynik osiągnęli także chorzy mężczyźni w porównaniu z chorymi płci żeńskiej. Lepsze wyniki uzyskali również chorzy z BMI w normie i z nadwagą w porównaniu z chorymi otyłymi oraz z niedowagą.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 16.
Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do AJC – analiza w podgrupach na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N			
AJC (0-68) [%] – analiza w podgrupach									
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	12	Stosowanie sDMARDs na początku badania	Tak	-64,0 (58,65)	21	-15,9 (107,36)	11	-48,10 (-116,32; 20,12)	NIE
			Nie	-59,7 (64,45)	10	0,3 (91,97)	4	-60,00 (-158,58; 38,58)	NIE
		Stosowanie NLPZ na początku badania	Tak	-59,4 (59,00)	24	0,1 (103,19)	13	-59,50 (-120,36; 1,36)	NIE**
			Nie	-73,7 (64,72)	7	-87,5 (17,68)	2	13,80 (-40,04; 67,64)	NIE
		Wiek [lata]	6-9	-84,9 (8,46)	2	n/d (n/d)	0	n/d (n/d)	n/d
			9-12	-63,4 (17,95)	5	-30,6 (80,63)	8	-32,80 (-90,85; 25,25)	NIE
			12-15	-58,9 (70,46)	12	35,4 (151,90)	4	-94,30 (-248,41; 59,81)	NIE
			≥15	-62,2 (66,86)	12	-23,3 (85,22)	3	-38,90 (-142,49; 64,69)	NIE
		Płeć	Kobiety	-43,7 (81,45)	9	-23,3 (82,33)	6	-20,40 (-105,08; 64,28)	NIE
			Mężczyźni	-70,4 (48,15)	22	-3,7 (115,18)	9	-66,70 (-144,59; 11,19)	NIE***
		Rasa	Biała	-61,0 (64,00)	25	4,2 (105,23)	10	-65,20 (-135,08; 4,68)	NIE^
			Inna niż biała	-69,5 (39,11)	6	-43,1 (92,59)	5	-26,40 (-113,38; 60,58)	NIE
		Obecność antygenu HLA-B27	Wynik pozytywny	-69,3 (54,99)	18	-4,5 (104,13)	11	-64,80 (-131,37; 1,77)	NIE^
			Wynik negatywny	-54,6 (71,30)	8	-30,9 (101,53)	4	-23,70 (-134,79; 87,39)	NIE
		Stężenie hsCRP	W normie	-65,9 (58,61)	21	-24,6 (75,12)	7	-41,30 (-102,33; 19,73)	NIE
			Powyżej ULN	-55,6 (64,03)	10	-0,1 (122,66)	8	-55,50 (-149,31; 38,31)	NIE
BMI	Niedowaga (<5. percentyla)	-31,9 (49,10)	2	-53,3 (18,86)	2	21,40 (-51,50; 94,30)	NIE		
	Masa ciała w normie (5.-85. percentyla)	-68,0 (58,44)	22	12,8 (118,86)	7	-80,80 (-172,17; 10,57)	NIE^^		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa		ADA ± sDMARDs		PLC ± sDMARDs		MD (95% CI)	IS
				Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
			Nadwaga (85.-95. percentyla)	-71,9 (23,96)	2	-26,0 (97,35)	6	-45,90 (-130,58; 38,78)	NIE
			Otyłość (≥95. percentyla)	-47,3 (83,30)	5	n/d (n/d)	0	n/d (n/d)	n/d
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*wartości średniej zmiany nie przedstawiono dla chorych z wynikiem 0 na początku badania

**według publikacji *EMA 2014* wynik był istotny statystycznie, p=0,031

***według publikacji *EMA 2014* wynik był istotny statystycznie, p=0,028

^według publikacji *EMA 2014* wynik był istotny statystycznie, p=0,031

^^według publikacji *EMA 2014* wynik był istotny statystycznie, p=0,036

^^^według publikacji *EMA 2014* wynik był istotny statystycznie, p=0,021

3.12. Długookresowa analiza skuteczności ADA ± sDMARDs u chorych na ERA

Uzupełniającą, długookresową analizę skuteczności adalimumabu w populacji dzieci chorych na ERA przedstawiono na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*, w którym oprócz 12 tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazę otwartą, w której wszyscy chorzy otrzymywali adalimumab. Wyniki do 52. tygodnia terapii przedstawiono na podstawie publikacji *Burgos-Vargas 2015*, natomiast wyniki dla dalszych okresów obserwacji, dostępne aż do 156. tygodnia badania uzupełniono na podstawie danych z publikacji *EMA 2016*.

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów poprawy według Gianniniego);
- ⊗ aktywność choroby w skali BASDAI;
- ⊗ ocena obrzękniętych i tkliwych stawów;
- ⊗ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych;
- ⊗ liczba palców objętych stanem zapalnym;
- ⊗ ocena nasilenia bólu;
- ⊗ częstość przerywania leczenia objawowego.

W publikacjach nie podano informacji dotyczących istotności statystycznej obserwowanych zmian.

Wyniki opisano w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Odpowiedź na leczenie

3.12.1.1. Zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30)

W otwartym etapie badania zaobserwowano utrzymującą się poprawę pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów. Redukcja AJC względem wartości początkowych wynosiła 88,7% w 52. tygodniu badania do 88,3% w 156. tygodniu. W 52. tygodniu średnia (SD) liczba stawów zajętych czynnym zapaleniem wynosiła już tylko 0,7 (2,0), a w 156. tygodniu 0,9 (2,6) w porównaniu do wartości początkowej wynoszącej dla ogółu chorych 7,8 (6,6). Ponadto, w 52. tygodniu badania chorzy uprzednio stosujący

PLC ± sDMARDs w 12 tygodniowym etapie zaślepionym badania a następnie ADA, uzyskali zbliżone rezultaty AJC do chorych, którzy stosowali ADA ± sDMARDs przez cały okres badania.

W przypadku pozostałych składowych ACR Pedi 30 zaobserwowano postępującą poprawę parametrów aż do 52. tygodnia badania.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 17.

Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30) na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs			
					Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N		
Zmiany w parametrach dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30)								
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	24	AJC (0-68) [%]	Chorzy uprzednio stosujący ADA	ITT (LOCF)	-87,7 (19,2)	31		
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-80,0 (30,2)	15		
			Ogółem		-85,2 (23,3)	46		
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	52		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-89,1 (27,5)	31		
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-87,7 (24,0)	15		
			Ogółem*		-88,7 (26,1)	46		
<i>Burgos-Vargas 2015</i>								
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	108		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-89,6 (27,6)	31		
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-92,4 (21,8)	15		
			Ogółem		-90,5 (25,6)	46		
	156		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-87,4 (28,9)	31		
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-90,2 (25,9)	15		
		Ogółem	-88,3 (27,7)	46				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (0-66)	Ogółem	ITT (LOCF)	-3,4 (3,8)	46		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
		Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-100)			-45,7 (23,9)	46
		Ocena ogólnego samopoczucia chorego przez rodziców (0-100)			-35,5 (28,2)	46
		Ocena niepełnosprawności CHAQ (0-3)			-0,4 (0,6)	46
		Stężenie hsCRP [mg/l]			-7,1 (16,0)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

*SD uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2016

3.12.1.2. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

W trakcie otwartego etapu badania, od tygodnia 24. aż do 108. tygodnia, ponad 80% chorych ogółem uzyskało odpowiedź 30 i 50 według pediatrycznej skali ACR. W tygodniu 156. odsetek chorych ogółem z odpowiedzią ACR Pedi 30 i 50 wynosił odpowiednio 78,3% i 76,1%. Z kolei, odpowiedź ACR Pedi 70 w tygodniach od 24. do 156. uzyskało ponad 70% chorych ogółem, a ACR Pedi 90 odnotowano ogółem u 60,9% chorych w 52. tygodniu badania.

Wyniki przedstawiono szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR						
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	24	ACR Pedi 30	Chorzy uprzednio stosujący ADA	ITT (NRI)	27 (87,1)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		13 (86,7)	15
			Ogółem		40 (87,0)	46
	52	Chorzy uprzednio stosujący ADA	27 (87,1)		31	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs		
					n (%)	N	
Burgos-Vargas 2015			Chorzy uprzednio stosujący PLC		12 (80,0)	15	
			Ogółem		39 (84,8)	46	
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	108	ACR Pedi 50	Chorzy uprzednio stosujący ADA		26 (83,9)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		12 (80,0)	15	
			Ogółem		38 (82,6)	46	
			Chorzy uprzednio stosujący ADA		25 (80,6)	31	
	156		Chorzy uprzednio stosujący PLC		11 (73,3)	15	
			Ogółem		36 (78,3)	46	
			24		Chorzy uprzednio stosujący ADA	27 (87,1)	31
					Chorzy uprzednio stosujący PLC	13 (86,7)	15
	Ogółem				40 (87,0)	46	
	52		Chorzy uprzednio stosujący ADA		27 (87,1)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		12 (80,0)	15	
			Ogółem		39 (84,8)	46	
Burgos-Vargas 2015			Ogółem		39 (84,8)	46	
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	108	ACR Pedi 70	Chorzy uprzednio stosujący ADA		26 (83,9)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		12 (80,0)	15	
			Ogółem		38 (82,6)	46	
			Chorzy uprzednio stosujący ADA		24 (77,4)	31	
	156		Chorzy uprzednio stosujący PLC		11 (73,3)	15	
			Ogółem		35 (76,1)	46	
			24		Chorzy uprzednio stosujący ADA	24 (77,4)	31
					Chorzy uprzednio stosujący PLC	10 (66,7)	15
	Ogółem				34 (73,9)	46	
	52		Chorzy uprzednio stosujący ADA		24 (77,4)	31	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>			Chorzy uprzednio stosujący PLC		11 (73,3)	15
			Ogółem		35 (76,1)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	108	ACR Pedi 90	Chorzy uprzednio stosujący ADA	ITT (LOCF)	24 (77,4)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		12 (80,0)	15
			Ogółem		36 (78,3)	46
	156		Chorzy uprzednio stosujący ADA		24 (77,4)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		11 (73,3)	15
			Ogółem		35 (76,1)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	ACR Pedi 90	Ogółem	ITT (LOCF)	28 (60,9)	46

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

3.12.2. Aktywność choroby w skali BASDAI

Odpowiedź według kryteriów BASDAI 50 odnotowano u 71,7% chorych w 52. tygodniu badania.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 19.

Liczba chorych, u których odnotowano 50% poprawę w zakresie aktywności choroby skali BASDAI na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
Częstość występowania poprawy w zakresie aktywności choroby						
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	BASDAI 50	Ogółem	ITT (LOCF)	33 (71,7)	46

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

3.12.3. Ocena obrzękniętych i tkliwych stawów

3.12.3.1. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów

W otwartym etapie badania w każdej z podgrup odnotowano spadek średniej zmiany liczby obrzękniętych/tkliwych stawów aż do 156. tygodnia badania. U chorych uprzednio stosujących ADA \pm sDMARDs poprawa w 156. tygodniu badania wynosiła ponad 80% względem wartości początkowych (od średnich (SD) wartości TJC: 12,9 (10,1) do 2,1 (4,7) oraz SJC: 6,2 (6,4) do 0,7 (2,3)).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA \pm sDMARDs		
					Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N	
Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów							
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	24	TJC (0-72)	Chorzy uprzednio stosujący ADA	ITT (LOCF)	-10,4 (8,0)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-9,7 (9,3)	15	
			Ogółem		-10,2 (8,4)	46	
52	Chorzy uprzednio stosujący ADA		-11,1 (9,7)		31		
	Chorzy uprzednio stosujący PLC		-10,0 (9,3)		15		
	Ogółem		-10,8 (9,5)		46		
<i>Burgos-Vargas 2015</i>							
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	108		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-11,4 (9,8)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-9,5 (8,7)	15	
		Ogółem	-10,7 (9,4)	46			
	156	Chorzy uprzednio stosujący ADA	-11,5 (9,4)	31			
		Chorzy uprzednio stosujący PLC	-9,3 (8,5)	15			
		Ogółem	-10,8 (9,1)	46			
24	SJC (0-68)	Chorzy uprzednio stosujący ADA	-5,6 (5,1)	31			
		Chorzy uprzednio stosujący PLC	-4,4 (4,0)	15			
		Ogółem	-5,2 (4,8)	46			

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-6,1 (7,1)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-4,7 (3,9)	15
			Ogółem		-5,7 (6,3)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	108		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-6,1 (6,5)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-4,9 (3,8)	15
			Ogółem		-5,7 (5,7)	46
	156		Chorzy uprzednio stosujący ADA		-5,8 (6,5)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-4,9 (3,9)	15
			Ogółem		-5,5 (5,8)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.3.2. Liczba chorych bez obrzękniętych/tkliwych stawów

W 52. tygodniu badania liczba chorych, u których nie odnotowano obrzękniętych lub tkliwych stawów wynosiła odpowiednio około 83% i 94% chorych.

Tabela poniżej zawiera zestawienie wyników.

Tabela 21.

Liczba chorych bez obrzękniętych/tkliwych stawów na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Chorzy z wynikiem TJC (0-72) = 0	Ogółem	ITT (LOCF)	38 (82,6)	46
		Chorzy z wynikiem SJC (0-68) = 0			43 (93,5)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.3.3. Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby obrzękniętych/tkliwych stawów

Mediana czasu trwania leczenia ADA \pm sDMARDs potrzebnego do całkowitej redukcji obrzęku i tklivości stawów wynosiła odpowiednio 108 dni oraz 41 dni.

Tabela poniżej zawiera zestawienie danych.

Tabela 22.

Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby obrzękniętych/tkliwych stawów na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA \pm sDMARDs	
					Mediana (zakres)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Czas [dni] terapii ADA potrzebny do uzyskania wyniku TJC (0-72) = 0	Ogółem	ITT (LOCF)	108 (b/d)*	46
		Czas [dni] terapii ADA potrzebny do uzyskania wyniku SJC (0-68) = 0			41 (b/d)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

*brak danych

3.12.4. Ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych

3.12.4.1. Zmiana w parametrach dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych

W otwartym etapie badania, aż do 156. tygodnia, obserwowano poprawę w zakresie liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, wyniku według kryteriów MASES oraz wskaźnika SPARCC zarówno u chorych ogółem, jak i uprzednio stosujących ADA/PLC \pm sDMARDs.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 23.

Zmiana względem wartości początkowych odnośnie parametrów dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA \pm sDMARDs
---------	-----	---------------	----------	---------	-------------------

(publikacja)	[tyg.]				Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N	
Zmiana w parametrach dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych							
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	24	Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (0-35)	Chorzy uprzednio stosujący ADA	ITT (LOCF)	-6,9 (8,1)	31	
			Chorzy uprzednio stosujący PLC		-6,5 (5,7)	15	
			Ogółem		-6,8 (7,4)	46	
52	Chorzy uprzednio stosujący ADA		-7,1 (8,4)		31		
	Chorzy uprzednio stosujący PLC		-5,5 (5,8)		15		
	Ogółem		-6,6 (7,6)		46		
<i>Burgos-Vargas 2015</i>							
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	108		Chorzy uprzednio stosujący ADA		ITT (LOCF)	-6,9 (7,9)	31
			Chorzy uprzednio stosujący PLC			-4,9 (5,9)	15
			Ogółem			-6,3 (7,3)	46
	156	Chorzy uprzednio stosujący ADA	-7,0 (8,0)	31			
		Chorzy uprzednio stosujący PLC	-3,9 (7,0)	15			
		Ogółem	-6,0 (7,7)	46			
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES (0-13)	Ogółem	ITT (LOCF)	-2,6 (3,3)	46	
		Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg wskaźnika SPARCC (0-16)			-3,7 (3,2)	46	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.12.4.2. Liczba chorych bez stanu zapalnego obejmującego przyczepy ścięgniaste

W 52. tygodniu badania u 87% chorych odnotowano całkowity brak stanu zapalnego obejmującego przyczepy ścięgniaste.

Tabela poniżej zawiera zestawienie wyników.

Tabela 24.

Liczba chorych bez przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Chorzy z liczbą przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem = 0	Ogółem	ITT (LOCF)	40 (87,0)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.4.3. Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem

Mediana czasu trwania terapii ADA ± sDMARDs potrzebnego do całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem wynosiła 56 dni.

Tabela poniżej zawiera zestawienie danych

Tabela 25.

Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					Mediana (zakres)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Czas [dni] potrzebny do uzyskania liczby przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem = 0	Ogółem	ITT (LOCF)	56 (b/d)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.5. Liczba palców objętych stanem zapalnym

W 52. tygodniu badania zaobserwowano poprawę w odniesieniu do liczby palców objętych stanem zapalnym.

Poniższa tabela zawiera zestawienie wyników.

Tabela 26.

Zmiana liczby palców objętych stanem zapalnym względem wartości początkowych na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs
---------	-----	---------------	----------	---------	---------------

(publikacja)	[tyg.]				Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Liczba palców objętych stanem zapalnym (0-20)	Ogółem	ITT (LOCF)	-0,1 (1,7)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.6. Ocena nasilenia bólu

W 52. tygodniu badania zaobserwowano redukcję nasilenia zarówno ogólnego bólu pleców w ocenie chorego, jak i ogólnego bólu ocenianego przez rodziców chorego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 27.

Zmiana względem wartości początkowych w parametrach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					Zmiana względem wartości początkowej (SD)	N
Zmiana nasilenia bólu						
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Ocena ogólnego bólu pleców przez chorego (0-100)	Ogółem	ITT (LOCF)	-21,5 (33,0)	46
		Ogólna ocena bólu przez rodziców chorego (0-100)			-40,2 (30,5)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.12.7. Częstość przerywania leczenia objawowego

Podczas II etapu badania *Burgos-Vargas 2015* zdolnych do zaprzestania towarzyszącej terapii NLPZ było 39,0% chorych, natomiast terapię GKS przerwało około 47% chorych. U chorych, którzy zaprzestali leczenia NLPZ, GKS nie wystąpiła konieczność ponownego wdrożenia tych terapii.

Szczegółowe wyniki opisano w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość przerywania leczenia objawowego na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Podgrupa	Analiza	ADA ± sDMARDs	
					n (%)	N
Częstość występowania dyskontynuacji jednoczesnej terapii objawowej						
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zaprzestanie stosowania NLPZ	Ogółem	b/d	16 (39,0)	41
		Zaprzestanie stosowania systemowych GKS			7 (46,7)	15
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna						

3.13. Długookresowa analiza bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs u chorych na ERA

Długookresową analizę bezpieczeństwa adalimumabu w populacji dzieci chorych na ERA przeprowadzono na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (publikacje *Burgos-Vargas 2015* oraz *EMA 2016* i *EMA 2014*), względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem
- ⊗ zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ADA w dowolnym momencie badania. Okres raportowania dotyczył momentu od przyjęcia przez chorych pierwszej dawki ADA aż do tygodnia 52. oraz 204. (etap zaślepiony i otwarty badania).

Dane dla 52. tygodnia badania opisano na podstawie publikacji *Burgos-Vargas 2015* oraz *EMA 2014*. Pierwsza z nich stanowiła publikację nadrzędną, w przypadku niespójności z dokumentem *EMA 2014* traktowano ją jako główne źródło danych. Wyniki dla 204. tygodnia badania opracowano na podstawie danych uwzględnionych w dokumencie *EMA 2016*. **Należy mieć na uwadze, że zdarzenie odnotowane w 204. tygodniu badania mogło być**

tym samym zdarzeniem, które zaobserwowano u chorego już w 52. tygodniu badania. Jest to spowodowane faktem, iż zdarzenia raportowano u wszystkich chorych, którzy przyjęli ADA od momentu rozpoczęcia badania, dlatego okres obserwacji obejmuje czas od początku badania do 52. lub 204. tygodnia, a nie od 52. do 204. tygodnia.

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe zestawienie wyników.

3.13.1. Zgony

W badaniu *Burgos-Vargas 2015* w czasie 52 i 204 tygodni badania nie odnotowano żadnych zgonów.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 93.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
Zgony				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zgony ogółem	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204		0 (0,0)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

3.13.2. Działania niepożądane

Jedynymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły w 52 tygodniowym okresie obserwacji były działania niepożądane związane ze stosowaniem metotreksatu, odnotowane u 8,7% chorych.

Tabela poniżej zawiera zestawienie wyników.

Tabela 96.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Działania niepożądane związane ze stosowaniem MTX*	4 (8,7)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*obejmuje nudności po zażyciu MTX, wymioty raz w tygodniu po zażyciu MTX, działania niepożądane związane ze stosowaniem MTX, wymioty z powodu stosowania leku Olfen® (diklofenak)³³

3.13.3. Ciężkie zdarzenie niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem w 204. tygodniu badania zaobserwowano ogółem u 10,9% chorych. Należały do nich: ból głowy, ból w nadbrzuszu, gruźlica rozsiana, rozsiane zapalenie naczyń, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie wyrostka robaczkowego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 96.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem ogółem	5 (10,9)**	46
		Ból głowy	1 (2,2)*	46
		Ból w nadbrzuszu	1 (2,2)*	46
		Gruźlica rozsiana	1 (2,2)	46
		Rosiane zapalenie naczyń	1 (2,2)	46
		Zakażenie dróg moczowych	1 (2,2)	46
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,2)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

³³ zdarzenie to można zaliczyć do interakcji między lekami, gdyż zgodnie z ChPL Diclac® [2]: należy zachować ostrożność w przypadku stosowania NLPZ, w tym diklofenaku, w czasie krótszym niż 24 godziny przed lub po zastosowaniu MTX, gdyż możliwe jest zwiększenie stężenia MTX we krwi i nasilenie jego toksyczności

*zdarzenie odnotowane u tego samego chorego

**u 5 chorych odnotowano łącznie 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem

3.13.4. Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem

W czasie 52 tygodniowego okresu obserwacji zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 47,8% chorych. W 204. tygodniu odsetek chorych, u których odnotowano te zdarzenia wynosił 63%.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem w 52. tygodniu badania były zakażenia odnotowane u 43,5% chorych. Z kolei, w 204. tygodniu badania najczęściej obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia (10,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zapalenie ucha środkowego (po 8,7% chorych).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	52	Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem w ocenie badacza ogółem	22 (47,8)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		29 (63,0)	46
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	52	Zakażenia o możliwym związku z leczeniem	20 (43,5)	46
		Zakażenia o prawdopodobnym związku z leczeniem	3 (6,5)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (8,7)	46
		Zapalenie ucha środkowego	4 (8,7)	46
		Zapalenie gardła i migdałków	3 (6,5)	46
		Zapalenie nosogardzieli	3 (6,5)	46
Zaburzenia układu immunologicznego o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Nowe przypadki zachorowań na łuszczycę o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza	1 (2,2)*	46
Zaburzenia naczyniowe o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Zapalenie naczyń skóry o możliwym związku z leczeniem w ocenie badacza	1 (2,2)*	46
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	4 (8,7)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Ból w miejscu wstrzyknięcia	5 (10,9)	46
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (6,5)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*zdarzenie odnotowane w otwartym etapie badania, określone jako nieciężkie

3.13.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano ogółem u niewielkiego odsetka chorych – u 10,9% chorych w 52. tygodniu badania oraz u 21,7% chorych w 204. tygodniu badania. Najczęściej obserwowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie ERA odnotowane u 4,3% chorych w 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 96.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (10,9) ^{^^}	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		10 (21,7) ^{***}	46
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Ciężkie zakażenia ogółem	1 (2,2)	46
		Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (2,2) ^{**}	46
Ciężkie zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Pogorszenie choroby podstawowej (ERA)	2 (4,3) [^]	46
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Wstrząs (ang. <i>concussion</i>)	1 (2,2) ^{**}	46
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Ból klatki piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego	1 (2,2) ^{**}	46
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Ból	1 (2,2) [*]	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*pogorszenie ERA oraz ból odnotowano u tego samego chorego w etapie otwartym badania i doprowadziły one do przedwczesnego zakończenia przez chorego badania, w I etapie badania zaobserwowano u niego także ciężki ból w nadbrzuszu i ból głowy

**zdarzenie odnotowane w otwartym etapie badania

***u 10 chorych odnotowano łącznie 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych

[^]u jednego z chorych zdarzenie to zaobserwowano 32 dni po zaprzestaniu leczenia w etapie otwartym badania

^{^^}u 5 chorych odnotowano łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych

3.13.6. Zdarzenia niepożądane

W ciągu 52 i 204 tygodniowego okresu obserwacji, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu oraz prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio u 6,5% i 15,2% chorych. Do 204. tygodnia badania u żadnego chorego nie zaobserwowano natomiast zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Ogółem, od momentu rozpoczęcia badania, zdarzenia niepożądane odnotowano u 93,5% chorych w 52. tygodniu badania oraz wszystkich chorych w 204. tygodniu badania. W 52. tygodniu najczęściej obserwowano u chorych (>10% przypadków): zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zapalenie żołądka i jelit i zapalenie gardła. W ocenie badacza, wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Zgodnie z danymi zawartymi w publikacji *EMA 2014* i *EMA 2016*, do 52. i 204. tygodnia badania, okresowe zmiany stężeń w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych i chemicznych względem wartości początkowych występowały rzadko w obu grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 96.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* (analiza długookresowa)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zdarzenia o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem)	43 (93,5)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		46 (100,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	52	Zdarzenia niepożądane ogółem (bez zdarzeń o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem)*	21 (45,7)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		17 (37,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	52	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	3 (6,5)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		7 (15,2)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2014)	52	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i> (EMA 2016)	204		0 (0,0)	46

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku	3 (6,5)**	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204		7 (15,2)##	46
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zakażenia ogółem	37 (80,4)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>		Zakażenia górnych dróg oddechowych	12 (26,1)	46
		Zapalenie nosogardzieli	7 (15,2)	46
		Zapalenie żołądka i jelit	6 (13,0)	46
		Zapalenie gardła	5 (10,9)	46
		Zanokcica (łac. <i>paronychia</i>)	3 (6,5)	46
		Zapalenie gardła i migdałków	3 (6,5)	46
		Zapalenie zatok	3 (6,5)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Gruźlica	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Gruźlica rozsiana o ciężkim nasileniu	1 (2,2)	46
		Gruźlica utajona o ciężkim nasileniu	1 (2,2)	46
		Zapalenie płuc o ciężkim nasileniu	1 (2,2)#	46
		Kandydoza jamy ustnej	0 (0,0)	46
		Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa	0 (0,0)	46
		Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	0 (0,0)	46
		Zakażenie bakteriami <i>Legionella</i>	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204		0 (0,0)	46
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204		0 (0,0)	46
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Zdarzenia hematologiczne	0 (0,0)	46
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Pogorszenie ERA	4 (8,7)	46
		Pogorszenie ERA o ciężkim nasileniu	2 (4,3)	46
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	204	Pogorszenie ERA o ciężkim nasileniu	2 (4,3)#	46

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
(EMA 2016)		Alergiczne zapalenie skóry	1 (2,2)	46
Burgos-Vargas 2015	52	Nowe przypadki zachorowań na łuszczycę	1 (2,2) ^{***^}	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Łuszczycza	1 (2,2)	46
		Łuszczycza krostkowa o ciężkim nasileniu	1 (2,2)	46
		Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	0 (0,0)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Choroba demielinizacyjna	0 (0,0)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204		0 (0,0)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Sarkoidoza	0 (0,0)	46
		Zespół Stevensa-Johnsona	0 (0,0)	46
		Zespół toczeniopodobny	0 (0,0)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Zespół toczeniopodobny	0 (0,0)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204		0 (0,0)	46
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Zwiększenie masy ciała o ciężkim nasileniu	1 (2,2) ^{^^}	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204		1 (2,2) ^{^^}	46
Zaburzenia układu nerwowego				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Ból głowy	8 (17,4)	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Stwardnienie zanikowe boczne	0 (0,0)	46
		Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii	0 (0,0)	46
Zaburzenia serca				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Zastoinowa niewydolność serca	1 (2,2)	46
Zaburzenia naczyniowe				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Podwyższone ciśnienie krwi o ciężkim nasileniu	1 (2,2) ^{^^}	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204		1 (2,2) ^{^^}	46
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Rozsiane zapalenie naczyń o ciężkim nasileniu	1 (2,2) [#]	46
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Choroba śródmiąższowa płuc	0 (0,0)	46
		Zatorowość płucna	0 (0,0)	46
Zaburzenia żołądka i jelit				

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Biegunka	4 (8,7)	46
		Nudności	4 (8,7)	46
		Ból brzucha	3 (6,5)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Perforacja jelit	0 (0,0)	46
		Zapalenie uchyłków	0 (0,0)	46
		Zapalenie trzustki	0 (0,0)	46
		Zwężenie jelit	0 (0,0)	46
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą ogółem	1 (2,2)	46
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Burgos-Vargas 2015</i>	52	Zapalenie naczyń skóry	1 (2,2) ^{***^}	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Oparzenia II i III stopnia o ciężkim nasileniu	1 (2,2)	46
		Rozległe zapalenie naczyń	1 (2,2)	46
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (10,9) ^{^^}	46
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	4 (8,7) [^]	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,2)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (6,5)	46
		Gorączka	3 (6,5)	46
		Ból	1 (2,2) [^]	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Ból	1 (2,2)	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,2) [^]	46
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)</i>	204	Świąd w miejscu wstrzyknięcia	1 (2,2)	46
		Rumień wielopostaciowy	0 (0,0)	46
		Zdarzenia związane z nieprawidłowym podaniem ADA	0 (0,0)	46
		Zdarzenia związane z wadliwością produktu	0 (0,0)	46
Badania diagnostyczne				
<i>Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)</i>	52	Podwyższone stężenie AIAT	4 (8,7)	46
		Podwyższony hematokryt	9 (19,6)	46

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA ± sDMARDs	
			n (%)	N
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2016)	204	Podwyższone stężenie albumin	9 (19,6)	46
		Nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby ^{###}	10 (21,7)	46
			17 (37,0)	46
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Burgos-Vargas 2015 (EMA 2014)	52	Ból pourazowy	3 (6,5)	46
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

*obliczenia własne

**przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu przez trzech chorych w otwartym etapie badania były: łuszczyca, pogorszenie ERA i ból oraz ból w miejscu wstrzyknięcia i świąd w miejscu wstrzyknięcia

***według danych EMA 2014 zdarzenie to było możliwe związane z leczeniem

^zdarzenie odnotowane w otwartym etapie badania

^^według danych EMA 2014 wszystkie te zdarzenia miały łagodne nasilenie, a 4 (8,7%) spośród nich były możliwe/prawdopodobnie związane z leczeniem

^^^zdarzenia te odnotowano u tego samego chorego

#zdarzenia te odnotowano u tego samego chorego

##przyczynami przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu przez trzech chorych w otwartym etapie badania były: gruźlica rozsiana, łuszczyca, pogorszenie ERA, ból, alergiczne zapalenie skóry, łuszczyca krostkowa, ból w miejscu wstrzyknięcia, rozsiane zapalenie naczyń, zastoinowa niewydolność serca

###u każdego chorego odnotowano co najmniej jedną nieprawidłową wartość wyniku testu czynności wątroby (stężenie AlAT, AspAT i/lub fosfatazy alkalicznej $\geq 2,5$ ULN lub stężenie bilitubiny całkowitej $\geq 1,5$ ULN)

3.14. Ocena skuteczności ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na nMIZS

Skuteczność terapii adalimumabem w skojarzeniu z sDMARDs, który stanowił metotreksat względem placebo stosowanego z MTX w populacji chorych z nielecznoscstawową postacią MIZS oceniono na podstawie randomizowanego badania *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* razem z suplementem), względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- ⊕ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów ACR);
- ⊕ aktywność choroby (w skali JADAS, częstość występowania minimalnej aktywności choroby oraz nasilenia się objawów choroby);
- ⊕ liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych.

Okres obserwacji w badaniu wynosił maksymalnie 103,2 tygodnie (2 lata) (chorych leczono przez 77,4 tygodnie (18 miesięcy)).

Ze względu na brak danych jednostkowych dla większości punktów końcowych, niniejszą analizę skuteczności oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017*.

Poniższe podrozdziały zawierają zestawienie wyników.

3.14.1. Jakość życia związana ze stanem zdrowia

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania, analiza zmian względem wartości początkowych wyników dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia na podstawie CHQ (komponenty PsS oraz PhS) oraz CHAQ wykazała, iż nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian między grupami ADA + MTX oraz PLC + MTX.

Parametry wykorzystane w modelu służącym ocenie jakości życia zawarto w załączniku 7.1.

3.14.2. Odpowiedź na leczenie

3.14.2.1. Zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30/50/70/90/100)

Ze względu na występujące u większości chorych na początku badania minimalne nasilenie stanu zapalnego stawów, wyniki ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100 uległy niewielkiej zmianie względem wartości początkowych. Z tego też powodu, w przypadku większości ocenianych parametrów ACR Pedi, różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W załączniku 7.1 przedstawiono parametry wykorzystane w modelu służącym ocenie wyniku ACR Pedi.

3.14.3. Aktywność choroby

3.14.3.1. Aktywność choroby w skali JADAS

Podobnie jak wartości ACR, wyniki JADAS uległy niewielkiej zmianie względem wartości początkowych ze względu na włączenie do badania chorych z minimalnym nasileniem stanu zapalnego stawów. Dlatego też, różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Parametry wykorzystane w modelu służącym ocenie wyniku JADAS przedstawiono w załączniku 7.1.

3.14.3.2. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie odsetka chorych z minimalną aktywnością choroby (RR³⁴=2,33 (95% CI: 0,87; 6,24); p=0,08).

3.14.3.3. Częstość nasilenia się objawów choroby

W czasie trwania badania nasilenie objawów zapalenia stawów (ang. *flare*) zaobserwowano u 10,0% chorych z grupy przyjmującej placebo z metotreksatem. Objawów tych nie odnotowano natomiast u żadnego chorego stosującego adalimumab w skojarzeniu z MTX.

³⁴ ang. *risk ratio* – ryzyko względne

Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie, jednakże według autorów badania różnica ta była istotna statystycznie na korzyść ADA + MTX.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 29.
Częstość nasilenia się objawów zapalenia stawów na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Częstość występowania nasilenia objawów zapalenia stawów	0 (0,0)	60	3 (10,0)	30	0,05 (0,0041; 0,53)	-0,10 (-0,21; 0,01)	n/d	NIE*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*według autorów badania wynik był istotny statystycznie; p=0,03 (RR=0,07 (95% CI: 0,004; 1,36))

3.14.4. Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych

Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupami (HR=0,50 (95% CI: 0,03; 7,72); p>0,99) w odniesieniu do konieczności zastosowania u chorych pulsów steroidowych (po 1 chorym z każdej z grup, odpowiednio 1,7% i 3,3%).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 30.
Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*informacja podana przez autorów badania; p>0,99

3.15. Ocena bezpieczeństwa ADA ± sDMARDs względem PLC ± sDMARDs u chorych na nMIZS

Ocena bezpieczeństwa ADA stosowanego z sDMARDs (w tym wypadku sDMARDs stanowił MTX) względem PLC + MTX w populacji chorych na nMIZS została przeprowadzona na podstawie danych pochodzących z badania SYCAMORE 2017 (publikacja Ramanan 2017 wraz z suplementem³⁵) dla okresu obserwacji wynoszącego 103,2 tygodnia, względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ działania i zdarzenia niepożądane łącznie;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

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

W analizie nie uwzględniono wyników, które podano wyłącznie dla jednej z grup, gdyż na ich podstawie niemożliwe było wnioskowanie na temat różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.15.1. Zgony

W okresie obserwacji wynoszącym 103,2 tygodnia nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA + MTX lub PLC + MTX.

³⁵ w przypadku rozbieżności między wynikami przedstawionymi w publikacji głównej i w suplemencie, uwzględniano dane pochodzące z publikacji głównej, traktując ją jako publikację nadrzędną, opatrując ewentualne rozbieżności komentarzem

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
SYCAMORE 2017 (EMA 2017)	103,2	Zgony ogółem	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych:– wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.15.2. Działania i zdarzenia niepożądane

Analiza danych dotycząca częstości występowania działań i zdarzeń niepożądanych wykazała, że istotnie statystycznie częściej w grupie badanej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo odnotowywano zakażenie wirusowe (21,7% vs 3,3%), zapalenie migdałków (20,0% vs 0,0%), kaszel (36,7% vs 10,0%), ból jamy ustnej i gardła (26,7% vs 6,7%) oraz reakcję w miejscu wstrzyknięcia (11,7% vs 0,0%).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 32.
Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zapalenie nosa i gardła	15 (25,0)*	60	7 (23,3)^	30	1,10 (0,39; 3,06)	0,02 (-0,17; 0,20)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	13 (21,7)**	60	1 (3,3)	30	8,02 (1,00; 64,59)	0,18 (0,06; 0,31)	5 (3; 16)	TAK
		Zapalenie migdałków	12 (20,0)***	60	0 (0,0)	30	5,54 (1,54; 19,96)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (3; 11)	TAK
		Zakażenie dróg moczowych	9 (15,0)	60	3 (10,0)	30	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	NIE
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	8 (13,3)	60	2 (6,7)	30	2,15 (0,43; 10,84)	0,07 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
		Zakażenie ucha	6 (10,0)	60	2 (6,7)	30	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (6,7)	60	1 (3,3)	30	2,07 (0,22; 19,39)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
		Liszajec	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Varicella</i>	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Zanokcica (łac. <i>paronychia</i>)	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Brodawczak skóry	5 (8,3)	60	0 (0,0)	30	4,81 (0,72; 32,24)	0,08 (-0,0011; 0,17)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Powiększenie węzłów chłonnych	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Alergia sezonowa	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból głowy	12 (20,0)**	60	4 (13,3)	30	1,63 (0,48; 5,55)	0,07 (-0,09; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból oka	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
		Zapalenie błony naczyniowej oka	2 (3,3)	60	5 (16,7)	30	0,17 (0,03; 0,95)	-0,13 (-0,27; 0,01)	n/d	NIE
		Zaburzenie ostrości widzenia	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Kaszel	22 (36,7)^^^	60	3 (10,0)^#	30	5,21 (1,42; 19,18)	0,27 (0,10; 0,43)	3 (2; 10)	TAK
		Ból jamy ustnej i gardła	16 (26,7)^^^	60	2 (6,7)^##	30	5,09 (1,09; 23,85)	0,20 (0,06; 0,34)	5 (2; 16)	TAK
		Krwawienie z nosa	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Astma	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Wymioty	18 (30,0)^###	60	5 (16,7)^^	30	2,14 (0,71; 6,49)	0,13 (-0,04; 0,31)	n/d	NIE
		Biegunka	8 (13,3)	60	1 (3,3)	30	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
		Nudności	5 (8,3)	60	2 (6,7)	30	1,27 (0,23; 6,98)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
		Ból brzucha	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Zaparcie	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Wysypka	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Świąd	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Trądzik	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból stawów	12 (20,0)**	60	2 (6,7)	30	3,50 (0,73; 16,79)	0,13 (-0,0016; 0,27)	n/d	NIE
		Ból w kończynach	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
		Sztwywność stawów	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Gorączka	12 (20,0)***	60	2 (6,7)	30	3,50 (0,73; 16,79)	0,13 (-0,0016; 0,27)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	7 (11,7)	60	0 (0,0)	30	4,99 (0,98; 25,42)	0,12 (0,02; 0,21)	8 (4; 50)	TAK
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	5 (8,3)	60	2 (6,7)	30	1,27 (0,23; 6,98)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	4 (6,7)	60	1 (3,3)	30	2,07 (0,22; 19,39)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Zmęczenie (ang. <i>fatigue</i>)	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	4 (6,7)	60	0 (0,0)##	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AIAT	4 (6,7)^	60	1 (3,3)	30	2,07 (0,22; 19,39)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Podwyższone stężenie AspAT	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Upadek	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Ugryzienie przez stawonoga	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 16 (26,7%) chorych

**według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 14 (23,3%) chorych

***według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 15 (25,0%) chorych

^według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 6 (20,0%) chorych

^^według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 23 (38,3%) chorych

^^^według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 17 (28,3%) chorych

#według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 2 (6,7%) chorych

##według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 1 (3,3%) chorego

###według suplementu do badania SYCAMORE 2017, zdarzenia i działania niepożądane wystąpiły łącznie u 21 (35,0%) chorych

3.15.3. Działania niepożądane

Odnotowane działania niepożądane miały najczęściej łagodne nasilenie. Jedynymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie PLC + MTX były: zapalenie migdałków (dowolne nasilenie: 16,7% vs 0,0%; łagodne nasilenie: 15,0% vs 0,0%), ból jamy ustnej i gardła (dowolne i łagodne nasilenie: 13,3% vs 0,0%) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (dowolne nasilenie: 10,0% vs 0,0%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 33.
Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zapalenie migdałków	Dowolny	10 (16,7)	60	0 (0,0)	30	5,31 (1,33; 21,23)	0,17 (0,06; 0,27)	5 (3; 16)	TAK
			Łagodny	9 (15,0)	60	0 (0,0)	30	5,20 (1,22; 22,22)	0,15 (0,05; 0,25)	6 (4; 20)	TAK
			Umiarkowany	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Dowolny	8 (13,3)	60	2 (6,7)	30	2,15 (0,43; 10,84)	0,07 (-0,06; 0,19)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	2 (6,7)	30	0,74 (0,12; 4,67)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
			Umiarkowany	5 (8,3)	60	0 (0,0)	30	4,81 (0,72; 32,24)	0,08 (-0,0011; 0,17)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	Dowolny	8 (13,3)	60	1 (3,3)	30	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
			Łagodny	7 (11,7)	60	1 (3,3)	30	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	6 (10,0)	60	2 (6,7)	30	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
			Łagodny	6 (10,0)	60	2 (6,7)	30	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie nosa i gardła	Dowolny	6 (10,0)	60	2 (6,7)	30	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE
			Łagodny	6 (10,0)	60	2 (6,7)	30	1,56 (0,29; 8,21)	0,03 (-0,08; 0,15)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Umiarkowany	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Liszajec	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie ucha	Dowolny	3 (5,0)	60	2 (6,7)	30	0,74 (0,12; 4,67)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	Dowolny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zanokcica (łac. <i>paronychia</i>)	Dowolny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie gardła	Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Varicella</i>	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie ucha środkowego	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Brodawczak skóry	Dowolny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Łagodny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Powiększenie węzłów chłonnych	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu immunologicznego											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Alergia sezonowa	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból głowy	Dowolny	5 (8,3)	60	1 (3,3)	30	2,64 (0,29; 23,64)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
			Łagodny	4 (6,7)	60	1 (3,3)	30	2,07 (0,22; 19,39)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zapalenie błony naczyniowej oka	Dowolny	0 (0,0)	60	3 (10,0)	30	0,05 (0,0041; 0,53)	-0,10 (-0,21; 0,01)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
		Ból oka	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zaburzenia ostrości widzenia	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Kaszel	Dowolny	9 (15,0)	60	2 (6,7)	30	2,47 (0,50; 12,24)	0,08 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
			Łagodny	9 (15,0)	60	2 (6,7)	30	2,47 (0,50; 12,24)	0,08 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny	8 (13,3)	60	0 (0,0)	30	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
			Łagodny	8 (13,3)	60	0 (0,0)	30	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Astma	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Krwawienie z nosa	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Wymioty	Dowolny	7 (11,7)	60	2 (6,7)	30	1,85 (0,36; 9,50)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
			Łagodny	7 (11,7)	60	2 (6,7)	30	1,85 (0,36; 9,50)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Biegunka	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Dowolny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Łagodny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Nudności	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ból brzucha	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zaparcie	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Wysypka	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Świąd	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Trądzik	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból stawów	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Szywność stawów	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ból w kończynach	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Gorączka	Dowolny	8 (13,3)	60	1 (3,3)	30	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
			Łagodny	8 (13,3)	60	1 (3,3)	30	4,46 (0,53; 37,46)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	6 (10,0)	60	0 (0,0)	30	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (5; 100)	TAK
			Łagodny	5 (8,3)	60	0 (0,0)	30	4,81 (0,72; 32,24)	0,08 (-0,0011; 0,17)	n/d	NIE
			Umiarkowany	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Ciężki	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	5 (8,3)	60	2 (6,7)	30	1,27 (0,23; 6,98)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
			Łagodny	5 (8,3)	60	2 (6,7)	30	1,27 (0,23; 6,98)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zgrubienie w miejscu	Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		
	Łagodny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		wstrzyknięcia	Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zmęczenie (ang. <i>fatigue</i>)	Dowolny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Podwyższone stężenie AIAT	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza danych dotycząca częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą badaną stosującą ADA + MTX (21,7%) a grupą kontrolną stosującą PLC + MTX (6,7%) w odniesieniu do częstości występowania tych zdarzeń ogółem.

W stosunku do poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy kontrolnej wykazano jedynie w przypadku ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem – w grupie badanej częstość ich występowania wynosiła 13,3%, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano ani jednego ciężkiego zdarzenia w tej kategorii.

Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (13,3% chorych), natomiast w grupie kontrolnej – ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem (6,7% chorych).

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	13 (21,7)	60	2 (6,7)	30	3,87 (0,81; 18,44)	0,15 (0,01; 0,29)	6 (3; 100)	TAK
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	8 (13,3)	60	0 (0,0)	30	5,09 (1,10; 23,56)	0,13 (0,04; 0,23)	7 (4; 25)	TAK
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia w obrębie oka										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zaburzenia w obrębie oka ogółem*	1 (1,7)	60	2 (6,7)	30	0,24 (0,02; 2,73)	-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit										
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
Procedury medyczne i chirurgiczne										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	ADA + MTX		PLC + MTX		OR	RD	NNH	IS
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z procedurami medycznymi i chirurgicznymi ogółem	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych:– wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*zdarzenia te były związane z pogorszeniem zapalenia błony naczyniowej oka i wymagały hospitalizacji oraz leczenia. Jedno zdarzenie w grupie PLC + MTX było związane z pogorszeniem widzenia i obrzękiem plamki żółtej

3.15.5. Zdarzenia niepożądane

W okresie obserwacji wynoszącym 103,2 tygodnia, zdarzenia niepożądane odnotowano u podobnej liczny chorych stosujących ADA + MTX oraz PLC + MTX, odpowiednio u 88,3% i 83,3% chorych.

Znamienne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano w przypadku częstości występowania zakażenia wirusowego (dowolne i łagodne nasilenie: 10,0% chorych w grupie badanej vs 0,0% chorych w grupie kontrolnej), kaszlu (dowolne i łagodne nasilenie: 23,3% chorych w grupie badanej vs 0,0% chorych w grupie kontrolnej), bólu jamy ustnej i gardła (dowolne i łagodne nasilenie: 15,0% chorych w grupie badanej vs 0,0% chorych w grupie kontrolnej) oraz bólu stawów (dowolne i łagodne nasilenie, odpowiednio: 18,3% i 16,7% chorych w grupie badanej vs po 3,3% chorych w grupie kontrolnej).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 35.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania SYCAMORE 2017

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zdarzenia niepożądane ogółem	Dowolny	53 (88,3)	60	25 (83,3)	30	1,51 (0,44; 5,24)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zapalenie nosa i gardła	Dowolny	10 (16,7)	60	4 (13,3)	30	1,30 (0,37; 4,55)	0,03 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
			Łagodny	10 (16,7)	60	4 (13,3)	30	1,30 (0,37; 4,55)	0,03 (-0,12; 0,19)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusowe	Dowolny	6 (10,0)	60	0 (0,0)	30	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (5; 100)	TAK
			Łagodny	6 (10,0)	60	0 (0,0)	30	4,90 (0,85; 28,12)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (5; 100)	TAK
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	Dowolny	5 (8,3)	60	0 (0,0)	30	4,81 (0,72; 32,24)	0,08 (-0,0011; 0,17)	n/d	NIE
			Łagodny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zakażenie ucha	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie wirusem <i>Varicella</i>	Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zanokcica (łac. <i>paronychia</i>)	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		
	Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Zapalenie ucha środkowego	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE		
			Łagodny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Liszajec	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
		SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Brodawczak skóry	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Łagodny	1 (1,7)				60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		
Umiarkowany	0 (0,0)				60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
Ciężki	0 (0,0)				60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego													
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Powiększenie węzłów	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		chłonnych	Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Alergia sezonowa	Dowolny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból głowy	Dowolny	9 (15,0)	60	3 (10,0)	30	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	NIE
			Łagodny	9 (15,0)	60	3 (10,0)	30	1,59 (0,40; 6,36)	0,05 (-0,09; 0,19)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból oka	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zapalenie błony naczyniowej oka	Dowolny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenie	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		ostrości widzenia	Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Kaszel	Dowolny	14 (23,3)	60	0 (0,0)	30	5,79 (1,74; 19,28)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)	TAK
			Łagodny	14 (23,3)	60	0 (0,0)	30	5,79 (1,74; 19,28)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)	TAK
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny	9 (15,0)	60	1 (3,3)	30	5,12 (0,62; 42,45)	0,12 (0,01; 0,23)	8 (4; 100)	TAK
			Łagodny	9 (15,0)	60	1 (3,3)	30	5,12 (0,62; 42,45)	0,12 (0,01; 0,23)	8 (4; 100)	TAK
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Krwawienie z nosa	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Astma	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
SYCAMORE 2017	103,2	Wymioty	Dowolny	14 (23,3)	60	4 (13,3)	30	1,98 (0,59; 6,64)	0,10 (-0,06; 0,26)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
(Ramanan 2017)			Łagodny	13 (21,7)	60	4 (13,3)	30	1,80 (0,53; 6,08)	0,08 (-0,08; 0,24)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		
		Biegunka	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Dowolny	4 (6,7)	60	1 (3,3)	30	2,07 (0,22; 19,39)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE		
			Łagodny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		
		Nudności	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Dowolny	3 (5,0)	60	2 (6,7)	30	0,74 (0,12; 4,67)	-0,02 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE		
			Łagodny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE		
		Ból brzucha	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		
			Łagodny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Zaparcie	Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
			Dowolny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE		
			Łagodny	2 (3,3)	60	2 (6,7)	30	0,48 (0,06; 3,61)	-0,03 (-0,13; 0,07)	n/d	NIE		
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		
		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
		SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Wysypka	Dowolny	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
Łagodny	2 (3,3)				60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Świąd	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Trądzik	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Ból stawów	Dowolny	11 (18,3)	60	1 (3,3)	30	6,51 (0,80; 53,06)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK
			Łagodny	10 (16,7)	60	1 (3,3)	30	5,80 (0,71; 47,64)	0,13 (0,02; 0,25)	7 (4; 50)	TAK
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
		Ból w kończynach	Dowolny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	1 (3,3)	30	0,49 (0,03; 8,14)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Szttywność stawów	Dowolny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	1 (3,3)	30	0,05 (0,0008; 3,18)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
Umiarkowany	0 (0,0)		60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Gorączka	Dowolny	7 (11,7)	60	1 (3,3)	30	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
			Łagodny	7 (11,7)	60	1 (3,3)	30	3,83 (0,45; 32,67)	0,08 (-0,02; 0,19)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Łagodny	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Zmęczenie (ang. <i>fatigue</i>)	Dowolny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	1 (1,7)	60	0 (0,0)	30	4,48 (0,07; 286,49)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Dowolny	4 (6,7)	60	0 (0,0)	30	4,72 (0,57; 39,14)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	2 (3,3)	60	0 (0,0)	30	4,56 (0,24; 87,68)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AIAT	Dowolny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	1 (3,3)	30	1,53 (0,15; 15,33)	0,02 (-0,07; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
SYCAMORE 2017 (Ramanan 2017)	103,2	Upadek	Dowolny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Łagodny	3 (5,0)	60	0 (0,0)	30	4,64 (0,41; 52,58)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	ADA + MTX		PLC + MTX		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Ugryzienie przez stawonoga	Dowolny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Łagodny	2 (3,3)	60	1 (3,3)	30	1,00 (0,09; 11,49)	0,00 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
			Umiarkowany	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
			Ciężki	0 (0,0)	60	0 (0,0)	30	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna											

3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w sprawozdaniu oceniającym (ang. *assessment report*) dla produktu leczniczego Humira®, wydanym przez EMA w 2014 r. [35], uzupełnionym o najnowsze wyniki z badań dla chorych na ERA z 2016 roku [34]. Dodatkowo, przedstawiono informacje zawarte w dostarczonym przez Zamawiającego streszczenia dokumentu PSUR dla adalimumabu [39].

Ocena w dokumentach EMA

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Humira® należą:

- ⊗ ciężkie zakażenia, w tym zapalenie uchyłków jelita i zakażenia oportunistyczne, np. inwazyjne zakażenia grzybicze, zakażenia pasożytnicze, legionelloza i gruźlica;
- ⊗ wznowa zakażenia wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- ⊗ zapalenie trzustki;
- ⊗ chłoniak;
- ⊗ chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy;
- ⊗ białaczka;
- ⊗ nowotwór skóry inny niż czerniak;
- ⊗ czerniak;
- ⊗ rak z komórek Merkla (rak neuroendokryny skóry);
- ⊗ choroby demielinizacyjne (w tym stwardnienie rozsiane, zespół Guillaina i Barrégo, zapalenie nerwu wzrokowego);
- ⊗ reakcje immunologiczne (w tym reakcje toczniopodobne, alergiczne);
- ⊗ sarkoidoza;
- ⊗ zastoinowa niewydolność serca;
- ⊗ zawał serca;
- ⊗ udar mózgu;
- ⊗ śródmiąższowa choroba płuc;
- ⊗ zatorowość płucna;
- ⊗ zapalenie naczyń skóry;
- ⊗ zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy;
- ⊗ pogorszenie i powstawanie nowych ognisk łuszczycy;
- ⊗ zaburzenia hematologiczne;

- ⊗ perforacja jelita;
- ⊗ zwężenie jelit w chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- ⊗ niewydolność wątroby;
- ⊗ zwiększone stężenie AIAT;
- ⊗ autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
- ⊗ błędy medyczne i niewłaściwa administracja.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊗ inne nowotwory (z wyjątkiem chłoniaka, chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, białaczki, nowotworu skóry innego niż czerniak oraz czerniaka);
- ⊗ zapalenie naczyń (w wyjątkiem zapalenia naczyń skóry);
- ⊗ postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;
- ⊗ zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii;
- ⊗ stwardnienie zanikowe boczne;
- ⊗ rak jelita grubego u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊗ zakażenia u niemowląt narażonych na adalimumab w łonie matki;
- ⊗ błędy medyczne związane z fiolką pediatryczną;
- ⊗ stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem.

Według EMA, brakuje wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa dla populacji chorych z osłabionym układem immunologicznym (np. chorzy z ludzkim wirusem niedoboru odporności, chorzy po chemioterapii, przeszczepach), nadużywających w przeszłości narkotyków, czy alkoholu, chorych z niedostatecznie kontrolowanym stanem chorobowym (cukrzyca, stwierdzone w wywiadzie nawracające zakażenia, niestabilna choroba niedokrwienna serca, zastoinowa niewydolność serca, niedawno przebyty udar mózgu), chorych z przebytą listeriozą, histoplazmozą, aktywną gruźlicą, przewlekłym lub aktywnym zakażeniem, wymagającym terapii antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub przeciwgrzybiczymi, chorych z historią wirusowego zapalenia wątroby, ze stwierdzonym w wywiadzie nowotworem, chłoniakiem, białaczką lub chorobą limfoproliferacyjną lub z objawami neurologicznymi sugerującymi zaburzenia demielinizacyjne. Brakuje również informacji dotyczących terapii chorych w wieku poniżej 18 lat dla schorzeń tj.: ŁZS (łuszcycowe zapalenie stawów), ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), łuszczyca, WZJG (wrzodziejące zapalenie jelita grubego), spondyloartropatie, trądzik odwrócony, ERA oraz zapalenie błony naczyniowej oka, a także dla chorych na łuszczycę dziecięcą w wieku poniżej 4 lat, chorych na MIZS poniżej 2 lat oraz chorych na dziecięcą

postać choroby Crohna i ERA poniżej 6 lat oraz kobiet w ciąży lub karmiących, chorych z niewydolnością wątroby lub nerek, a także chorych stosujących równocześnie inne terapie lekami biologicznymi. Brakuje także danych dotyczących długotrwałego leczenia chorych na RZS (przez okres dłuższy niż 10 lat), MIZS (przez okres dłuższy niż 7,5 roku, brak też danych dotyczących krótkotrwałego leczenia), ZZSK (przez okres dłuższy niż 5 lat), osiowe spondyloartropatie (przez okres dłuższy niż 1 rok), obwodowe spondyloartropatie, trądzik odwrócony, zapalenie błony naczyniowej oka (dla tych chorych brakuje również danych dotyczących leczenia krótkotrwałego), dziecięcą postacią ERA, ŁZS (przez okres dłuższy niż 3 lata), łuszczycę (przez okres dłuższy niż 6 lat), chorobę Crohna (przez okres dłuższy niż 5 lat oraz postacią dziecięcą przez okres dłuższy niż 2 lata), WZJG. Brakuje również informacji dotyczących remisji / zaprzestania leczenia / ponownego leczenia osiowej spondyloartropatii, a także leczenia epizodów łuszczycy, choroby Crohna oraz WZJG.

Ze względu na istniejące/potencjalne zagrożenia, producent leku umieścił odpowiednie informacje w ChPL leku Humira®. Ponadto, lekarze powinni otrzymać odpowiednie materiały edukacyjne, natomiast chorzy – Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Lekarze przepisujący adalimumab, powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia poważnych zakażeń, posocznicy, gruźlicy i innych zakażeń oportunistycznych, a także niewydolności serca, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz ryzykiem wystąpienia nowotworów.

Na podstawie dostępnych danych oceniono stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Humira® w leczeniu chorych w wieku 6 lat i starszych, z czynną postacią zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane, **jako korzystny**.

Ocena w raporcie PSUR od Zamawiającego

[Redacted content]

[Redacted text block]

3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ PRAC³⁶ – 9 dokumentów [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52];
- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® [40];
- ⊕ 1 dokument FDA z 2017 r. [53];
- ⊕ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [41, 42, 43];
- ⊕ komunikat URPLW MiPB z 2008 r. [54].

3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów

PRAC

Odnaleziono 9 dokumentów wydanych przez PRAC odnoszących się do ADA.

³⁶ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

PRAC 2016, PRAC 2016a

W dokumentach tych Komisja wskazała na nowe przypadki zgłoszeń zespołu Sweeta (łac. *dermatosis neutrophilica febrilis acuta*).

EMA zidentyfikowała 6 przypadków zespołu Sweeta – 5 chorych, u których objawy ustąpiły po odstawieniu leku i 1 przypadek, u którego objawy wróciły po ponownym podaniu leku. Po rozpatrzeniu danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, Komisja uznała, iż obecnie brak jest wystarczających dowodów na ustalenie związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem ADA a wystąpieniem zdarzenia. W związku z tym nie jest konieczna aktualizacja druków informacyjnych leku lub konieczność opracowania metod minimalizacji ryzyka, dlatego co nie uważa się za konieczne podjęcie żadnych dodatkowych działań. Jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do ww. zgłoszenia.

PRAC 2016b, PRAC 2015

W kolejnych dokumentach Komisja wskazała na przypadki występowania autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA, ang. *autoimmune haemolytic anaemia*) oraz niedokrwistości hemolitycznej (HA, ang. *haemolytic anaemia*). Biorąc pod uwagę dostarczone informacje pochodzące ze spontanicznych sprawozdań, badań klinicznych i literatury, Komisja uznała, że nie ma wystarczających dowodów potwierdzających związek między wystąpieniem AIHA i stosowaniem ADA. Dlatego też nie wymaga się podejmowania dodatkowych czynności przez podmiot odpowiedzialny, jednakże zalecane jest dalsze monitorowanie bezpieczeństwa w odniesieniu do ww. zgłoszenia.

PRAC 2014, PRAC 2013

W kolejnych dokumentach, Komisja wskazała na możliwe przypadki pominięcia dawki leku spowodowanej nieprawidłowym działaniem urządzeń służących do wstrzykiwania leku.

Zgłoszenia te, prowadzące do podania choremu niewłaściwej dawki leku, zidentyfikowano za pośrednictwem Brytyjskiej Agencji ds. Rejestracji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia. Odnotowano 11 przypadków pominięcia dawki leku wynikających z wadliwości urządzenia. Nieprawidłowość działania urządzeń służących do wstrzykiwania występowała ogółem bardzo rzadko (0,05% – 0,1% zgłoszeń). Komitet zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny podjął skuteczne próby poprawienia funkcjonowania urządzenia, a także dysponuje

odpowiednią procedurą rozpatrywania tego typu zgłoszeń, jednakże zalecił przedstawienie wyjaśnień odnośnie szczegółowej procedury wymiany wadliwie funkcjonującego urządzenia. W szczególności wskazano, iż należy przedstawić w treści ulotki produktu leczniczego szczegółowe wyjaśnienie roli wskaźnika umieszczonego na urządzeniu, który służy do określenia wielkości przyjętej dawki i w przypadku niewłaściwego działania urządzenia pozwoli użytkownikowi zdecydować o ewentualnej konieczności ponownego podania leku.

Komitet uznał za zasadne zamieszczanie informacji dotyczącej postępowania w przypadku stwierdzonej wadliwości urządzenia w ulotce produktu leczniczego Humira® przeznaczonej dla chorego oraz przedstawienie propozycji koniecznych do wprowadzenia zmian z tym związanych w czasie 60 dni. W ramach zmian powinna znaleźć się m.in. informacja na temat sposobu i możliwości wymiany wadliwego urządzenia. Komitet uznał za zasadne przedstawienie zbiorczych zestawień odnośnie liczby sprzedanych wadliwych urządzeń, w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa.

PRAC 2013a, PRAC 2013c

W dokumentach wskazano na zgłoszenia przypadków glejaków i nowotworów mózgu. W Wielkiej Brytanii zidentyfikowano 5 przypadków glejaków i 7 przypadków występowania innych nowotworów mózgu.

W dokumentach omówiono informacje dotyczące ww. zdarzeń i odnotowano, że aktualnie druki informacyjne o leku zawierają informację o nowotworach narządów mięszkowych. Eksperti PRAC zgodzili się, że w oparciu o dostępne dane nie jest możliwe wnioskowanie o przyczynie tych nowotworów, a także konieczne są dalsze badania w tym kierunku. Ponadto, odnotowano, iż zgłoszonych zostało także kilka przypadków glejaków i nowotworów mózgu związanych ze stosowaniem innych inhibitorów TNF α (ang. *tumor necrosis factor α* – czynnik martwicy nowotworu α ; infliksymabu i etanerceptu). W związku z tym uznano, że informacje dotyczące tych substancji również powinny zostać poddane analizie.

Komisja podkreśliła, że rzadkość występowania ww. chorób w populacji ogólnej stwarza trudność oceny tego zdarzenia w populacji wyodrębnionej na podstawie rejestrów lub badań klinicznych. Jednakże, zaznaczono, iż szacowana częstość występowania glejaka oraz nowotworów mózgu u chorych leczonych ADA zdaje się nie przekraczać częstości występowania tych zdarzeń w populacji ogólnej. Ponadto, ze względu na rozmiar cząsteczki

leku, uniemożliwiający przekroczenie bariery krew-mózg, stwierdzono że nie ma oczywistego biologicznego wyjaśnienia, w jaki sposób ADA, czy infliksymab mogą powodować nowotwory mózgu. W związku z powyższym, stwierdzono że nie ma wystarczających dowodów uzasadniających występowanie tych zdarzeń u chorych leczonych ADA i zalecono dalsze monitorowanie bezpieczeństwa chorych.

Zgodnie z rekomendacjami, podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych: Humira® (adalimumab), Remicade® (infliksymab) i Embrel® (etanercept) powinni przedłożyć EMA w ciągu 60 dni skumulowany przegląd danych dotyczących przypadków wystąpienia glejaków i innych złośliwych nowotworów mózgu.

PRAC 2013b

W dokumencie tym Komisja wskazała na nowe przypadki zgłoszeń zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*).

Na podstawie dostarczonych danych, Komisja uznała, że silna reakcja zapalna układu odpornościowego nawracająca w wyniku supresji w momencie odstawienia inhibitorów TNF, może stanowić wiarygodny mechanizm biologiczny powstawania IRIS. Co więcej, 4 spośród 9 zidentyfikowanych przypadków potwierdza silny związek między stosowaniem ADA a rozwojem IRIS.

Komisja uważa, iż ważne jest zbieranie informacji dotyczących czasu od odstawienia ADA do wystąpienia objawów IRIS oraz podjęcia dyskusji, opartej na dotychczasowych osiągnięciach w dziedzinie farmakologii, na temat jego przyczyn. W związku z tym, konieczne są dalsze badania w tym kierunku.

Komitet zalecił uwzględnienie ww. zgłoszenia w kolejnym okresowym raporcie dotyczącym oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa wraz z przeglądem odnotowanych przypadków występowania IRIS podczas leczenia ADA.

PRAC 2013c

W kolejnym dokumencie Komisja wskazała na nowe przypadki zgłoszeń owrzodzeń związanych ze stosowaniem ADA. Zwrócono uwagę, że mimo heterogenności kilku z nich oraz trudności w interpretacji, istnieje możliwość ustalenia ich wspólnych cech. Zauważono, że istnieją obawy dotyczące możliwości pogarszania się zdarzenia u chorych leczonych

ADA. Eksperti PRAC odnotowali, iż zgłaszano już wcześniej przypadki zaburzeń gojenia, co też widnieje na drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających ADA. Zgodzono się w związku z tym, iż przypadki owrzodzeń wymagają dalszych obserwacji.

Zgodnie z rekomendacjami, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć w ciągu 30 dni skumulowany przegląd przypadków spontanicznie występujących lub nasilających się owrzodzeń w ramach okresowego raportu o bezpieczeństwie.

3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.17.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Zakażenia

Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych w związku z tym należy poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja ADA z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia nie wolno rozpoczynać u chorych z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U chorych narażonych na gruźlicę lub u takich, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem ADA.

Chorych, u których w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u chorego wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira® należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie leku u chorych z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

Poważne zakażenia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano o gruźlicy, w tym o jej reaktywacji oraz nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej; można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Humira®. We wszystkich sytuacjach należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania ADA, należy wprowadzić profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Takie postępowanie należy również rozważyć u chorych z kilkoma lub z istotnymi czynnikami

ryzyka i ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy oraz u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród chorych leczonych produktem leczniczym Humira® wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych chorych wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania leku ponownie rozwinęła się gruźlica.

Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia ADA lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. U chorych, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie ADA.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U chorych, przewlekłych nosicieli wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV ang. *hepatitis B virus*) (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt leczniczy Humira®, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia ADA, u chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia ADA, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia chorych będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U chorych, u których

wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania ADA i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym ADA, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych centralnego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo.

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania leku, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem ADA rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem leku. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu leczniczego Humira®. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

U chorych na RZS, leczonych produktem leczniczym Humira® nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK (ang. *natural killers* – naturalni zabójcy (podtyp limfocytów)), monocytów/ makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u chorych leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18 . r.ż.), w tym ADA, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki niezrębnego chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych ADA. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu leczniczego Humira® wystąpiły u młodych mężczyzn leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i ADA. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®.

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

Wszystkich chorych, a w szczególności tych z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *Psoralen Ultra-Violet A* – terapia z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu), należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ADA. U chorych leczonych antagonistami TNF, w tym ADA, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie ADA zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania ADA zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim chorym stosującym produkt leczniczy Humira® należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia ADA u chorych z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira®. Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. Chorzy leczeni ADA mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na ADA w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® informowano o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując ADA u chorych z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA (ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne)). Produkt leczniczy Humira® jest przeciwwskazana w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie

tym produktem u chorych, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie ADA może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem leczniczym Humira® u chorego wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy wówczas kontynuować leczenia tym produktem.

Równoczesne podawanie bDMARDs lub antagonistów TNF

Nie zaleca się stosowania ADA w skojarzeniu z innymi bDMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF, ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u chorych leczonych ADA jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania leku. Chorego, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Humira® należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u chorych otrzymujących ADA jest ograniczone.

Chorzy w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych produktem leczniczym Humira® chorych powyżej 65. r.ż. (3,7%) była większa, niż u chorych poniżej 65. r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia chorych w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

3.17.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Produkt leczniczy Humira® badano u 9 506 chorych w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli chorzy na RZS o krótkim i długim przebiegu choroby, MIZS (wMIZS (wielostawowe MIZS)

oraz ERA) oraz chorzy z osiową spondyloartropatią (ZZSK i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ŁZS, chorobą Leśniowskiego-Crohna wrzodziejącym zapaleniem jelita, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 chorych otrzymujących ADA oraz 3 801 chorych otrzymujących PLC lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla chorych przyjmujących ADA i 5,4% dla chorych z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych ADA. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak produkt leczniczy Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem ADA, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym). Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem ADA [ref].

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu.

Kody według klasyfikacji ICD-10 przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

Tabela 36.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06.9 i J22), zapalenie płuc (ICD-10: J18), zapalenie zatok (ICD-10: J01), zapalenie gardła (ICD-10: J02), zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki (ICD-10: B00.9))	Bardzo często
	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa) Zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit) Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec) Zakażenia ucha Zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów) Zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy) Zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek) Zakażenia grzybicze Zakażenia stawów	Często
	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych) Zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>) Zakażenia bakteryjne Zakażenia oka Zapalenie uchyłków**	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy) Nowotwór łagodny	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Chłoniak* Nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego) Czerniak*	Niezbyt często
	Białaczka**	Rzadko
	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy** Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry)**	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia (w tym neutropenia (ICD-10: D70.4) i agranulocytoza (ICD-10: D72.8)) Niedokrwistość (ICD-10: D61.1)	Bardzo często
	Leukocytoza Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
	Samoistna plamica małopłytkowa	Niezbyt często
	Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
	Sarkoidoza** Zapalenie naczyń	Niezbyt często
	Anafilaksja**	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia lipidów (ICD-10: E78)	Bardzo często
	Hipokaliemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi Hipokalcemia Hiperglikemia Hipofosfatemia Odwodnienie	Często
	Zmiany nastroju (w tym depresja) Niepokój Bezsenna	Często
	Bóle głowy (ICD-10: R51)	Bardzo często
	Parestezje (w tym niedoczulica) Migrena Ucisk korzenia nerwowego	Często
	Udar mózgu** Drżenia mięśniowe Neuropatia	Niezbyt często
	Stwardnienie rozsiane Zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)**	Rzadko

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia w obrębie oka	Pogorszenie widzenia Zapalenie spojówek Zapalenie powiek Obrzęk oka	Często
	Podwójne widzenie	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
	Głuchota Szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
	Zawał mięśnia sercowego** Zaburzenia rytmu serca Zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
	Zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca Krwiak	Często
	Tętniak aorty Zwężenie naczyń tętniczych Zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma Duszność Kaszel	Często
	Zator tętnicy płucnej** Śródmiąższowa choroba płuc Przewlekła obturacyjna choroba płuc Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy**	Niezbyt często
	Zwłóknienie płuc**	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha (ICD-10: R10) Nudności (ICD-10: R11) Wymioty (ICD-10: R11)	Bardzo często
	Krwotok z przewodu pokarmowego Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
	Zapalenie trzustki Utrudnienie połykania Obrzęk twarzy	Niezbyt często
	Perforacja jelita**	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ICD-10: R94.5)	Bardzo często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa Stłuszczenie wątroby Zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby Reaktywacja zapalenia wątroby typu B** Autoimmunologiczne zapalenie wątroby**	Rzadko
	Niewydolność wątroby**	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka) (ICD-10: R21)	Bardzo często
	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp)** Pokrzywka Siniaczenie (w tym plamica) Zapalenie skóry (w tym wyprysk) Łamliwość paznokci Nadmierne pocenie się Łysienie** Świąd	Często
	Poty nocne Blizna	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy** Zespół Stevensa-Johnsona** Obrzęk naczynioruchowy** Zapalenie naczyń skóry**	Rzadko
	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe (ICD-10: M79.1)	Bardzo często
	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
	Rabdomioliza Toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
	Zespół toczniopodobny**	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek Krwiomocz	Często
	Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) (ICD-10: T80.8)	Bardzo często
	Bóle w klatce piersiowej Obrzęki Gorączka**	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy)), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji) Dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA) Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
	Zaburzenia gojenia	Często

*działanie niepożądane zgłaszane także z badań kontynuacyjnych metodą otwartej próby

**działanie niepożądane zgłaszane także z doniesień spontanicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [ref]

3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w komunikatach FDA

FDA 2017

W dokumencie wydanym przez FDA w 2017 r. wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku utajonej gruźlicy. W przypadku dodatniego wyniku, przed zastosowaniem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć terapię gruźlicy. Chorych należy także monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® pod kątem wystąpienia gruźlicy, nawet gdy w teście uzyskano wynik negatywny. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W badaniach postmarketingowych obserwowano także przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych dorosłych z chorobami zapalnymi jelit.

Ponadto, w dokumencie zamieszczono informację dotyczącą następujących ostrzeżeń oraz środków ostrożności, które należy zachować podczas stosowania produktu leczniczego Humira®:

- ⊕ nie należy zaczynać terapii produktem leczniczym Humira® podczas aktywnego zakażenia. Jeżeli podczas stosowania leku rozwinie się zakażenie, należy je uważnie monitorować i przerwać przyjmowanie leku, jeżeli jego przebieg stanie się ciężki;
- ⊕ u chorych, u których wykształci się choroba układowa podczas stosowania adalimumabu, należy rozważyć terapię przeciwgrzybiczą w przypadku chorych wybierających się do regionów, gdzie zakażenia grzybicze występują endemicznie;
- ⊕ u chorych leczonych adalimumabem częściej obserwowano przypadki wystąpienia nowotworów złośliwych niż w grupie kontrolnej;
- ⊕ po podaniu leku mogą wystąpić reakcje alergiczne;
- ⊕ należy monitorować nosicieli HBV podczas i kilka miesięcy po zakończeniu terapii adalimumabem. Jeżeli nastąpi reaktywacja HBV, należy zaprzestać przyjmowania leku i rozpocząć terapię przeciwwirusową;
- ⊕ w trakcie terapii adalimumabem mogą się pojawić lub ulec nasileniu choroby demielinizacyjne;
- ⊕ należy ostrzec chorych, by w wypadku wystąpienia objawów cytopenii i pancytopenii natychmiast zasięgnęli pomocy medycznej. Powinno się rozważyć zaprzestanie terapii adalimumabem;
- ⊕ w trakcie terapii adalimumabem może się pojawić lub ulec nasileniu niewydolność serca;
- ⊕ w przypadku wystąpienia zespołu toczniopodobnego, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Humira®.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (częstość występowania >10%) w trakcie stosowania adalimumabu należały: zakażenia (zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok), reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i wysypka.

3.17.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ADA

w analizowanej populacji chorych. Odnaleziono trzy rekordy dla wnioskowanej interwencji (adalimumab, Humira® oraz Humira® 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań do stosowania u dzieci), spełniające kryteria włączenia do dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Jako że każdy z tych rekordów zawiera liczby zdarzeń wyszczególnione ze względu na wiek, zdecydowano o przedstawieniu danych ze wszystkich 3 rekordów, w tym dla populacji poniżej 18 roku życia (kategorie 3-11 lat oraz 12-17 lat) oraz chorych ogółem. Dane te zbierano do sierpnia 2017.

Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem

Kategoria zaburzeń	Humira® 40 mg/ 0,8 ml roztwór do wstrzykiwań do stosowania u dzieci		Adalimumab		Humira®	
	Liczba przypadków					
	<18 lat	Ogółem	<18 lat	Ogółem	<18 lat	Ogółem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0	6	257	12 510	231	11 718
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	6	52	6 682	41	6 328
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0	1	46	2 072	44	1 950
Zaburzenia układu immunologicznego	0	1	30	1 500	24	1 425
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	5	269	2	252
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	0	31	1 454	28	1 417
Zaburzenia psychiczne	1	1	50	1 648	46	1 606
Zaburzenia układu nerwowego	1	4	119	5 690	115	5 471
Zaburzenia w obrębie oka	1	1	51	1 493	48	1 436
Zaburzenia ucha i błędnika	0	0	11	500	10	490
Zaburzenia serca	0	0	14	2 630	14	2 571
Zaburzenia naczyniowe	0	1	29	2 176	27	2 102
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0	1	62	4 898	58	4 731
Zaburzenia żołądka i jelit	1	3	200	6 893	187	6 706

Kategoria zaburzeń	Humira® 40 mg/ 0,8 ml roztwór do wstrzykiwań do stosowania u dzieci		Adalimumab		Humira®	
	Liczba przypadków					
	<18 lat	Ogółem	<18 lat	Ogółem	<18 lat	Ogółem
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	1	27	1 296	26	1 226
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0	1	132	5 844	123	5 589
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	2	124	7 106	112	6 898
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	2	21	1 442	20	1 362
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	2	2	677	2	638
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	0	6	650	5	638
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	0	11	273	9	247
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	3	249	11 709	229	11 291
Badania diagnostyczne	0	1	132	4 987	126	4 846
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0	1	77	3 689	74	3 567
Uwarunkowania społeczne	0	0	8	443	7	431
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	0	30	2 335	30	2 307
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0	0	5	274	4	272

Najczęściej występującymi przypadkami w obu grupach wiekowych były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

3.17.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu URPLWMiPB 2008

Na stronie internetowej URPLWMiPB odnaleziono dokument informujący o odnotowaniu trzech przypadków wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych ADA od momentu jego wprowadzenia do obrotu, tj. w latach 2002-2008. Dwóch z trzech chorych to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z powodu zapalnej choroby jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się przypadków chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®. W przypadku wystąpienia u chorych leczonych ADA objawów chłoniaków oraz/lub hepatosplenomegalii z lub bez uogólnionego

powiększenia obwodowych węzłów chłonnych lub istotnej limfocytozy w krwi obwodowej, należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. W materiałach informacyjnych (ChPL / ulotce dla chorego) zamieszczone zostało ostrzeżenie w celu minimalizacji potencjalnego ryzyka.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ mała liczba odnalezionych dowodów naukowych (po jednym badaniu randomizowanym przeprowadzonym w populacji docelowej chorych na ERA oraz nMIZS);
- ⊗ nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu, spełniających kryteria włączenia do analizy;
- ⊗ do odnalezionego przeglądu systematycznego *Shepherd 2016*, włączono m.in. badanie *Burgos-Vargas 2015*. Badanie to nie zostało jednak uwzględnione jako publikacja pełnotekstowa, gdyż w momencie powstawania przeglądu nie zostało jeszcze opublikowane. Z tego powodu wnioskowanie na podstawie tegoż przeglądu jest ograniczone;
- ⊗ w badaniu *Burgos-Vargas 2015* brała udział nieliczna grupa chorych, co jednakże może to być związane ze stosunkowo rzadkim występowaniem analizowanego schorzenia;
- ⊗ nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii ADA z innymi sDMARDs niż MTX lub SSZ (oba leki przyjmowali chorzy w badaniu *Burgos-Vargas 2015*, natomiast wyłącznie MTX stosowali chorzy w badaniu *SYCAMORE 2017*);
- ⊗ w badaniu *Burgos-Vargas 2015* w dowolnym czasie badania, w ciągu 52 tygodni, w grupie badanej 67,7% chorych stosowało adalimumab w skojarzeniu MTX (51,6% chorych) lub SSZ (19,4% chorych), natomiast w grupie kontrolnej leki te przyjmowało 73,3% chorych (53,3% chorych stosowało MTX, natomiast 20,0% SSZ);
- ⊗ w badaniu *Burgos-Vargas 2015* nie u wszystkich chorych odnotowano podwyższone stężenie markerów zapalnych na początku badania, mimo aktywnej choroby, co może ograniczyć wnioski dotyczące obserwowanego stężenia hsCRP;
- ⊗ w badaniu *SYCAMORE 2017* mediana stawów objętych stanem zapalnym (AJC, SJC) wynosiła w grupie badanej 0 (zakres: 0; 0 stawy), a grupie kontrolnej 0 (zakres:

0; 2) stawy. Z kolei, aktywność choroby oceniona przez lekarza była stosunkowo niska. Wynosiła średnio w grupie ADA + MTX i PLC + MTX, odpowiednio: 0,76 (SD: 1,48) oraz 0,83 (SD: 1,09). Natomiast populacja docelowa, określona w projekcie programu lekowego, obejmuje chorych z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością³⁷ oraz i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali, przez co populacja chorych z badania SYCAMORE 2017 jest nieznacznie rozbieżna w stosunku do populacji docelowej. Niższe wartości początkowe mogły sugerować podejście, które nie jest konserwatywne, jednakże trzeba mieć na uwadze, że tak niskie wartości sprawiają, że osiągnięcie znaczącej poprawy dla ocenianych efektów zdrowotnych w czasie, a tym bardziej wykazanie różnicy względem ocenianego komparatora jest problematyczne. W związku z powyższym, wnioskowanie na podstawie badania SYCAMORE 2017 jest ograniczone, jednak biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę leczenia oraz fakt, iż populację chorych stanowią dzieci, w niniejszej analizie uwzględniono najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ADA w tej populacji;

- ⊕ w badaniu SYCAMORE 2017 10 (16,7%) chorych z grupy badanej oraz 6 (20,0%) chorych z grupy kontrolnej nie było chorych na nMIZS;
- ⊕ w badaniu SYCAMORE 2017 dla większości punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności, nie przedstawiono wyników w postaci wartości ciągłych lub dychotomicznych, a jedynie na podstawie obliczeń przedstawionych przez autorów badania;
- ⊕ dla części wyników *Burgos-Vargas 2015* zaobserwowano rozbieżność pomiędzy obliczeniami własnymi a obliczeniami autorów badania. Nie można jednoznacznie wyjaśnić przyczyn rozbieżności.

³⁷ W rzeczywistości populacja docelowa obejmuje chorych z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, ponieważ populacja chorych z obecnością co najmniej 2 stawów zajętych chorobą kwalifikuje się obecnie do terapii ADA w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu względem sDMARDs w leczeniu chorych na ERA oraz nMIZS.

5.1. Chorzy na ERA

Podsumowanie analizy skuteczności

Na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* oceniono skuteczność terapii ADA stosowanego w skojarzeniu z sDMARDs (MTX lub SSZ) względem PLC stosowanego razem z sDMARDs w czasie 12 tygodniowego okresu obserwacji.

Analiza wyników dokonana na podstawie kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30), w których skład wchodzi m.in. ocena pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu, tzn. liczby objętych czynną chorobą stawów w 12 tygodniowym okresie obserwacji, wskazuje że znacznie wyższą redukcję AJC wykazano na korzyść grupy badanej (62,6% vs 11,6%). Według autorów badania różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupami (według obliczeń własnych) zaobserwowano także dla wyniku dotyczącego oceny ogólnego samopoczucia dokonanej przez rodziców chorego. Wynik ten wskazywał na korzyść chorych leczonych ADA ± sDMARDs.

Wyższą skuteczność terapii adalimumabem odnotowano również w odniesieniu do pozostałych komponentów ACR Pedi 30, takich jak liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, ocena niepełnosprawności CHAQ oraz stężenia hsCRP. W przypadku oceny CHAQ, w grupie stosującej adalimumab zmiana wyniku wskazywała także na istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności chorych.

W badaniu zaobserwowano także znamienną statystycznie różnicę między grupami (na podstawie obliczeń własnych) na korzyść chorych stosujących ADA ± sDMARDs dla parametrów ACR Pedi 70 oraz 90. Odnotowano również wyższy wskaźnik odpowiedzi dla grupy badanej w odniesieniu do ACR Pedi 30 oraz 50.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść chorych leczonych ADA ± sDMARDs odnotowano w odniesieniu do oceny porannej sztywności stawów według skali BASDAI (na podstawie obliczeń własnych). Ponadto, w grupie badanej zaobserwowano wyższą redukcję wyniku ogółem. W obu grupach zmiana wyniku była istotna klinicznie. Odpowiedź według kryteriów BASDAI 50 obserwowano istotnie statystycznie częściej (na podstawie obliczeń własnych) w grupie badanej niż w grupie PLC ± sDMARDs.

U chorych leczonych adalimumabem zaobserwowano także wyższą redukcję w odniesieniu do liczby tkliwych oraz obrzękniętych stawów, a także liczby palców i przyczepów ścięgniastych objętych stanem zapalnym. Odnotowano również poprawę wyniku według kryteriów MASES oraz wskaźnika SPARCC.

W grupie badanej wykazano także wyższą redukcję nasilenia bólu pleców w ocenie chorego oraz ogólnego bólu ocenianego przez jego rodziców. U chorych leczonych adalimumabem, zmianę istotną klinicznie zaobserwowano w odniesieniu do obu ocenianych punktów końcowych, natomiast w grupie placebo znamiennej klinicznie redukcję wyniku zaobserwowano jedynie, gdy ocena bólu była dokonywana przez rodziców chorego.

W ramach oceny skuteczności, przeprowadzono także analizę w podgrupach chorych odnośnie procentowej zmiany AJC w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Statystycznie znamienne różnice między grupami na korzyść chorych leczonych adalimumabem, zaobserwowano dla podgrupy chorych stosujących NLPZ na początku badania, chorych płci męskiej, chorych rasy białej, chorych z obecnością antygenu HLA-B27 oraz chorych o masie ciała w zakresie normy. Ponadto, lepszą odpowiedź na terapię ADA zaobserwowano u chorych w wieku od 6 do 9 lat w porównaniu ze starszymi chorymi. Lepsze wyniki uzyskali także chorzy mężczyźni w porównaniu z chorymi płci żeńskiej. Korzyści z terapii ADA odnieśli także chorzy z BMI w normie i z nadwagą w porównaniu z chorymi otyłymi oraz z niedowagą.

Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

W okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA ± sDMARDs lub PLC ± sDMARDs.

Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem wystąpiły u niewielkiej liczby chorych z grupy badanej (29,0%) i kontrolnej (około 27%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 chorego z grupy badanej i był to ból głowy i ból w nadbrzuszu.

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano nieznacznie częściej u chorych stosujących ADA ± sDMARDs (około 68%) niż w grupie kontrolnej (około 53%). W grupie badanej najczęściej występowały: zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, ból w miejscu wstrzyknięcia, podwyższone stężenie AIAT, ból w nadbrzuszu, nudności oraz omdlenie. Zgodnie z opinią badacza, obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny, bądź umiarkowany stopień nasilenia.

W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz prowadzących do zaprzestania stosowania badanego leku.

Długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA ± sDMARDs oceniono na podstawie otwartego etapu przedłużonego badania *Burgos-Vargas 2015*, w którym chorym uprzednio stosującym PLC również zaczęto podawać ADA.

Skuteczność

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla maksymalnie 156. tygodnia badania.

Podobnie jak w I etapie badania, poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynna chorobą stawów utrzymywała się także w otwartym etapie badania. Redukcja AJC względem wartości początkowych wynosiła 88,7% w 52. tygodniu badania, do 88,3% w 156. tygodnia. Średnia liczba stawów zajętych czynnym zapaleniem w 52. tygodniu wynosiła już tylko 0,7, a w 156. tygodniu 0,9 w porównaniu do wartości początkowej wynoszącej dla ogółu chorych 7,8. Co istotne, w 52. tygodniu badania chorzy uprzednio stosujący PLC ± sDMARDs w 12 tygodniowym etapie zaślepionym badania uzyskali zbliżone rezultaty AJC do chorych, którzy stosowali ADA ± sDMARDs przez cały okres badania.

W przypadku pozostałych składowych ACR Pedi 30 u chorych ogółem zaobserwowano postępującą poprawę parametrów aż do 52. tygodnia badania.

Od 24. aż do 108. tygodnia badania, ponad 80% chorych ogółem uzyskało odpowiedź 30 i 50 według pediatrycznej skali ACR. W tygodniu 156. odsetek chorych ogółem z odpowiedzią ACR Pedi 30 i 50 wynosił odpowiednio 78,3% i 76,1%. Z kolei, odpowiedź ACR Pedi 70 w tygodniach od 24. do 156. uzyskało ponad 70% chorych ogółem, a ACR Pedi 90 odnotowano ogółem u 60,9% chorych w 52. tygodniu badania.

Odpowiedź według kryteriów BASDAI 50 odnotowano u 71,7% chorych ogółem w 52. tygodniu badania.

W badaniu odnotowano także spadek średniej zmiany liczby obrzękniętych/tkliwych stawów aż do 156. tygodnia badania. W podgrupie chorych uprzednio stosujących ADA ± sDMARDs poprawa w 156. tygodniu badania wynosiła ponad 80% względem wartości początkowych.

W 52. tygodniu badania liczba chorych, u których nie odnotowano obrzękniętych lub tkliwych stawów wynosiła odpowiednio około 83% i 94% chorych. Mediana czasu trwania leczenia ADA ± sDMARDs potrzebnego do całkowitej redukcji obrzękniętych oraz tkliwych stawów wynosiła odpowiednio 108 dni oraz 41 dni.

Do 156. tygodnia, obserwowano również poprawę w zakresie liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, wyniku według kryteriów MASES oraz wskaźnika SPARCC.

W 52. tygodniu badania u 87% chorych odnotowano całkowity brak stanu zapalnego obejmującego przyczepy ścięgniaste. Mediana czasu trwania terapii ADA ± sDMARDs potrzebnego do całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem wynosiła 56 dni. W 52. tygodniu badania zaobserwowano poprawę w odniesieniu do liczby palców objętych stanem zapalnym oraz redukcję nasilenia zarówno bólu pleców w ocenie chorego, jak i ogólnego bólu ocenianego przez rodziców chorego.

Podczas II etapu badania *Burgos-Vargas 2015* spośród chorych stosujących w czasie 52 tygodniowego czasu trwania badania leczenie objawowe, około 39% chorych było zdolnych do zaprzestania jednoczesnej terapii NLPZ, natomiast jednoczesne stosowanie GKS przerwało około 47% chorych. U chorych, którzy zaprzestali leczenia NLPZ lub GKS nie wystąpiła konieczność ponownego wdrożenia tych terapii.

Bezpieczeństwo

Długoterminowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ADA w dowolnym momencie badania. Okres raportowania dotyczył momentu od przyjęcia przez chorych pierwszej dawki ADA aż do tygodnia 52. oraz 204. (etap zaślepiony i otwarty badania). Należy mieć na uwadze, że zdarzenie odnotowane w 204. tygodniu badania mogło być tym samym zdarzeniem, które zaobserwowano u chorego już w 52. tygodniu badania. Jest to spowodowane faktem, iż zdarzenia raportowano u wszystkich chorych, którzy przyjęli ADA od momentu rozpoczęcia badania, dlatego okres obserwacji obejmuje czas od początku badania do 52. lub 204. tygodnia, natomiast nie od 52. do 204. tygodnia.

Przez cały okres trwania badania nie odnotowano żadnych zgonów.

Jedynymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły w 52 tygodniowym okresie obserwacji były działania niepożądane związane ze stosowaniem metotreksatu, odnotowane u 8,7% chorych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem w 204. tygodniu badania zaobserwowano ogółem u 10,9% chorych. Były to: ból głowy, ból w nadbrzuszu, gruźlica rozsiana, rozsiane zapalenie naczyń, zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie wyrostka robaczkowego.

Z kolei, zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 47,8% chorych w 52. tygodniu badania. W 204. tygodniu odsetek chorych, u których odnotowano te zdarzenia wynosił 63%. W 52. tygodniu najczęściej obserwowano zakażenia o możliwym związku z leczeniem (43,5% chorych). W 204 tygodniu badania najczęściej obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia (10,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zapalenie ucha środkowego (po 8,7% chorych).

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano ogółem u 10,9% chorych w 52. tygodniu badania oraz u 21,7% chorych w 204. tygodniu badania.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu oraz prowadzące do zaprzestania stosowania badanego leku, w ciągu 52 i 204 tygodniowego okresu obserwacji, zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych, odpowiednio u 6,5% i 15,2% chorych. Do 204. tygodnia

badania u żadnego chorego nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Ogółem, od momentu rozpoczęcia badania, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 93,5% chorych w 52. tygodniu badania oraz wszystkich chorych w 204. tygodniu badania. W 52. tygodniu badania najczęściej obserwowano u chorych (>10% przypadków): zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zapalenie żołądka i jelit i zapalenie gardła. W ocenie badacza, wszystkie zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie.

5.2. Chorzy na nMIZS

Podsumowanie analizy skuteczności

Na podstawie badania SYCAMORE 2017 oceniono skuteczność terapii ADA w skojarzeniu z MTX względem PLC stosowanego razem z MTX w czasie okresu obserwacji wynoszącego 103,2 tygodnia. Dla większości punktów końcowych nie przedstawiono wartości liczbowych, z tego powodu analizę oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017*.

Ocena zmiany wyników dotyczących oceny jakości życia związanej ze zdrowiem względem wartości początkowych, dokonana na podstawie kwestionariuszy CHAQ (komponenty PsS oraz PhS) oraz CHAQ, nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami ADA + MTX oraz PLC + MTX.

Odnosnie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie na podstawie komponentów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100 oraz oceny aktywności choroby na podstawie oceny w skali JADAS, częstości występowania minimalnej aktywności choroby oraz częstości występowania nasilenia objawów choroby, autorzy badania stwierdzili, iż zmiany względem wartości początkowych były niewielkie. Nie wykazano także znamienych statystycznie różnic między grupami. Przyczyną uzyskanych rezultatów może być fakt, iż do badania włączono chorych z minimalnym nasileniem stanu zapalnego stawów, przez co nie niemożliwe było uzyskanie u tych chorych znamiennej redukcji aktywności choroby. Jedynie w przypadku oceny częstości występowania nasilenia objawów choroby wynik wskazywał na korzyść chorych leczonych ADA + MTX. W grupie tej nasilenia objawów zapalenia stawów (ang. *flare*) nie zaobserwowano u żadnego chorego, w przeciwieństwie do 10,0% chorych z nasileniem

objawów zapalenia w grupie placebo. Ponadto, na podstawie wartości RR, różnica między grupami została uznana przez autorów badania za istotną statystycznie.

Nie zaobserwowano znamiennej różnicy między grupami w odniesieniu do konieczności zastosowania u chorych pulsów steroidowych. W każdej grupie odnotowano po 1 chorym (1,7% w grupie badanej oraz 3,3% w grupie kontrolnej), u którego zastosowanie pulsów steroidowych było konieczne.

Podsumowanie analizy bezpieczeństwa

W okresie obserwacji wynoszącym 103,2 tygodnia nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA + MTX lub PLC + MTX.

W przypadku działań i zdarzeń niepożądanych, w grupie leczonej adalimumabem z metotreksatem istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej odnotowywano zakażenie wirusowe, zapalenie migdałków, kaszel, ból jamy ustnej i gardła oraz reakcję w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane miały najczęściej łagodne nasilenie. Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy badanej odnotowano jedynie w przypadku występowania zapalenia migdałków, bólu jamy ustnej i gardła oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (21,7%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Były to głównie zdarzenia z kategorii ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonej liczby chorych z grupy badanej (88,3% chorych) i kontrolnej (83,3% chorych). Były to najczęściej zdarzenia związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeniami żołądka i jelit, zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej, a także zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania.

5.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach analizowanych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na występowanie potencjalnie związanego ze stosowaniem adalimumabu ryzyka rozwoju

zakażeń, reaktywacji gruźlicy i zapalenia wątroby typu B, zaburzeń neurologicznych, reakcji alergicznych, nowotworów złośliwych i zaburzeń limfoproliferacyjnych, reakcji hematologicznych, zastoinowej niewydolności serca oraz zjawisk autoimmunizacyjnych.

W oparciu o zgłoszenia z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, stwierdzono, że wśród chorych otrzymujących adalimumab najczęściej występowały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

5.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W raporcie PSUR wskazano, [REDAKTED]

[REDAKTED] Również w dokumentach EMA stwierdzono, że korzyści ze stosowania adalimumabu przewyższają ryzyko.

5.5. Wnioski

Obecnie chorzy na nMIZS z co najmniej 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz chorzy na ERA mają ograniczone możliwości leczenia. Żaden z leków biologicznych nie jest leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Z tego powodu występuje niezaspokojona potrzeba terapii tej grupy chorych.

Analiza skuteczności ADA stosowanego w terapii skojarzonej z sDMARDs względem PLC podawanego z sDMARDs u chorych na ERA wykazała znamienne przewagę dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zaobserwowano znaczną redukcję liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów. U większości chorych z grupy badanej odnotowano poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych odnoszących się m.in. do aktywności choroby, stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, liczby tkliwych i obrzękniętych stawów czy nasilenia bólu. Większość wyników dla analizowanych punktów końcowych utrzymywała się aż do zakończenia drugiego, otwartego etapu badania.

U chorych na nMIZS, na podstawie analizy skuteczności stwierdzono, iż podczas terapii adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem nie obserwuje się objawów nasilenia objawów zapalenia stawów. Parametry oceny odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby

nie uległy istotnej zmianie względem wartości początkowych, czego przyczyny można upatrywać się we włączonej do badania populacji chorych z minimalnym nasileniem stanu zapalnego stawów. z wartością parametru AJC u części chorych równą zero (a nie jeden, jak w populacji docelowej).

Analiza bezpieczeństwa ADA wykazała, że lek ten charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano innych niż przedstawione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa zdarzeń niepożądanych, które zwiększyłyby ryzyko stosowania leku.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, że adalimumab stosowany u chorych na ERA oraz nMIZS jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala wnioskować, iż adalimumab ma korzystny profil bezpieczeństwa.

Obie wnioskowane populacje obejmują chorych, u których występuje niezaspokojona potrzeba leczenia. Obecnie żaden z leków nie jest refundowany w Polsce w terapii chorych na ERA. Z kolei, finansowane terapie dla chorych na nMIZS obejmują populację szerszą niż wnioskowana (z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością), natomiast chorzy uwzględnieni w ramach proponowanego programu lekowego stanowią wąską grupę chorych z obecnością co najmniej jednego, ale jeszcze nie dwóch stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością. W odniesieniu do chorych na nMIZS niniejszy wniosek ma na celu złagodzenie kryteriów włączenia do obecnie istniejącego programu lekowego. Zapewnienie chorym dostępu do skutecznego leczenia pozwoli im na uzyskanie szybszej kontroli nad aktywnością choroby, a przez to poprawienie jakości ich życia.

Jak wspomniano powyżej, obecnie, możliwe do zastosowania w populacji docelowej opcje terapeutyczne są mocno ograniczone. Żaden spośród inhibitorów TNF α nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanej populacji. Jediną terapią, którą mogą stosować chorzy pozostaje leczenie sDMARDs, które (obok inhibitorów TNF α) wymieniane są w polskich i zagranicznych wytycznych jako II linia leczenia chorych na ERA i nMIZS (w przypadku

nrMIZS sDMARDs można także stosować w ramach I linii terapii). Jednakże, u części chorych obserwuje się niewystarczającą odpowiedź, bądź brak tolerancji na standardową terapię sDMARDs, co stwarza konieczność wdrożenia nowych metod leczenia tej grupy chorych.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ odnoszą się do pomiarów efektywności leczenia, tj. odpowiedzi na leczenie, oceny aktywności choroby, w tym stanu stawów i przyczepów ścięgniastych, czy oceny nasilenia bólu. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa także oceniono jako krytyczną. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi danych z badań przedstawiono w podrozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych ze zróżnicowaną grupą chorych. Nie zidentyfikowano istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania, a utrata chorych została prawidłowo udokumentowana. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie badania randomizowane. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej analizowanej interwencji. Nie jest zatem możliwe odniesienie wyników uzyskanych we włączonym badaniu do badań obserwacyjnych. W odniesieniu do chorych na ERA, badana w analizie populacja jest stosunkowo zgodna z populacją docelową, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. W przypadku chorych na nrMIZS określona w projekcie programu lekowego populacja nieznacznie różni się od tej włączonej w ramach badania *SYCAMORE 2017* uwzględnionego w analizie, jednakże należy zwrócić uwagę iż w proponowanym programie lekowym populacja docelowa jest ściśle wyselekcjonowana, chorzy muszą spełnić szczegółowe kryteria włączenia, aby być poddanym terapii ADA.

W badaniu *SYCAMORE 2017*, chorym powyżej 2. r.ż. ze zdiagnozowanym MIZS i towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka, podawano ADA lub PLC w skojarzeniu z metotreksatem. Populacja chorych na nrMIZS stanowiła 83,3% chorych w grupie badanej oraz 80,0% chorych w grupie kontrolnej. Mediana stawów objętych stanem zapalnym (AJC, SJC) wynosiła w grupie badanej 0 (zakres: 0; 0 stawy), a grupie kontrolnej 0 (zakres: 0; 2) stawy. Natomiast populacja docelowa, określona w projekcie programu lekowego, obejmuje

chorych z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością. Ponadto nasilenie aktywności choroby u chorych z badania *SYCAMORE 2017* było stosunkowo niskie. Ocena przez lekarza aktywności choroby w 10-punktowej skali wynosiła średnio w grupie ADA + MTX i PLC + MTX, odpowiednio: 0,76 (SD: 1,48) oraz 0,83 (SD: 1,09). Z kolei zakładany projekt programu lekowego obejmuje chorych, u których wynik ten ma wynosić co najmniej 5 w 10-punktowej skali. Niższe wartości początkowe mogły sugerować podejście, które nie jest konserwatywne, jednakże trzeba mieć na uwadze, że tak niskie wartości sprawiają, że osiągnięcie znaczącej poprawy dla ocenianych efektów zdrowotnych w czasie, a tym bardziej wykazanie różnicy względem ocenianego komparatora jest problematyczne. W związku z powyższym można uznać, iż populacja chorych z badania *SYCAMORE 2017* jest nie do końca zbieżna z populacją docelową. Należy jednak zwrócić uwagę, iż odnalezione badanie stanowi źródło najlepszych dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania ADA w tej populacji.

Ograniczeniem badania *SYCAMORE 2017* jest również prezentacja wyników. W odniesieniu do wyników dotyczących skuteczności, autorzy badania w większości nie przedstawili wyników w postaci wartości ciągłych lub dychotomicznych, przez co niemożliwe było obliczenie parametrów OR/RD/MD. Autorzy zaprezentowali natomiast własne obliczenia na podstawie modelu łącznego (danych longitudinalnych i danych przeżycia). Co istotne, pomimo powyższego ograniczenia, możliwe było wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności terapii ADA. Zaobserwowano m.in., że terapia adalimumabem w porównaniu z placebo wiąże się z występowaniem mniejszej liczby zaostrzeń choroby lub rzadszą koniecznością stosowania pulsów steroidowych.

Stosowanie produktu leczniczego Humira® w leczeniu chorych w wieku 6 lat i starszych z czynną postacią zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane, zostało zarejestrowane w EMA w 2014 r. [11] Skuteczność i bezpieczeństwo terapii adalimumabem we wnioskowanym wskazaniu oparto na podstawie uwzględnionego w niniejszym raporcie randomizowanego badania *Burgos-Vargas 2015*. W badaniu tym chorym podawano adalimumab lub placebo w terapii skojarzonej z sDMARDs – u 21 (67,7%) chorych w grupie badanej oraz 11 (73,3%) chorych w grupie kontrolnej. Większość chorych stosowała leczenie skojarzone z metotreksatem (51,6% chorych z grupy badanej oraz 53,3% chorych z grupy kontrolnej) lub sulfasalazyną (19,4% chorych z grupy badanej oraz 20,0% z grupy kontrolnej). Okres obserwacji obejmował 12 tygodniowy etap zaślepiony,

poprzedzający otwarty etap badania, w którym do 192. tygodnia wszystkim chorym podawano adalimumab.

Wyniki analizy skuteczności wykazały dla wszystkich punktów końcowych przewagę adalimumabu u chorych na ERA. Co istotne, znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść grupy badanej (w ocenie autorów badania lub według obliczeń własnych) wykazano dla pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów w 12 tygodniowym okresie obserwacji, a także dla punktów końcowych tj. odpowiedź 50 i 70 według pediatrycznej skali ACR, aktywność choroby według kryteriów BASDAI 50 oraz dla wyników związanych ze sztywnością stawów, czy samopoczuciem chorego. Adalimumab wykazał korzystny efekt w odniesieniu do stanu zapalnego przyczepów ścięgniastych, redukując liczbę przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem oraz objawy choroby. Punkt końcowy, który należy traktować z ostrożnością dotyczy stężenia hsCRP. Redukcję stężenia obserwowano jedynie w grupie PLC. Przyczyną ograniczonego wnioskowania może być fakt, iż nie u wszystkich chorych odnotowano podwyższone stężenie markerów zapalnych na początku badania, co mogło wpłynąć na brak odnotowania redukcji stężenia hsCRP w grupie badanej. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono także analizę w podgrupach chorych w zależności od stosowanych przez nich leków na początku badania, wieku, płci, rasy, obecności antygenu HLA-B27, stężenia hsCRP oraz wartości BMI. Mimo, że liczebność analizowanych podgrup była zbyt mała, by móc osiągnąć moc statystyczną i na tej podstawie wyciągnąć wiarygodne wnioski, jednakże podobnie jak w analizie głównej, korzystniejsze wyniki w odniesieniu do liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów uzyskano w grupie chorych leczonych adalimumabem. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności, pochodzące z II etapu badania wskazują na utrzymującą się skuteczność terapii produktem leczniczym Humira® w odniesieniu do pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo ocenione w analizie głównej i uzupełniającej jest zgodne z informacjami odnalezionymi w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, na stronach EMA, FDA i ADRReports oraz przedstawionymi w ChPL Humira®. Jako najczęściej występujące wymienia się: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia układu nerwowego, tj. bóle głowy. Obserwowane zdarzenia najczęściej miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. W trakcie trwania obu badań nie odnotowano zgonów, przypadków gruźlicy, czy nowotworów (poza jednym przypadkiem

wystąpienia brodawczaka skóry o łagodnym nasileniu, stwierdzonym w grupie badanej w badaniu SYCAMORE 2017).

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano także jeden przegląd systematyczny – *Shepherd 2016*, w którym opisano m.in. badania *Burgos-Vargas 2015* i *SYCAMORE 2017*. Badania te nie zostały jednak uwzględnione jako publikacje pełnotekstowe, gdyż w momencie powstawania przeglądu nie zostały jeszcze opublikowane. Z tego powodu wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych wykazało istnienie jednego trwającego badania obserwacyjnego, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych, dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Humira® u chorych na MIZS. Wyniki dla odnalezionego badania nie zostały opublikowane. Biorąc jednak pod uwagę udokumentowaną badaniami klinicznymi skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku, można spodziewać się zbliżonych do uzyskanych do tej pory wyników. W związku z powyższym, wydaje się być zasadnym określenie ryzyka błędu publikacji (ang. *publication bias*) na poziomie niskim.

Występujące w populacji dziecięcej zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest schorzeniem podobnym do obserwowanego u dorosłych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Oba te schorzenia zalicza się do spondyloartropatii. W istocie, jednym z kryteriów klasyfikacji ERA jest stwierdzenie w wywiadzie ZZSK u krewnych pierwszego stopnia. W terapii ZZSK produkt leczniczy Humira® jest z powodzeniem stosowany od 2006 r. Ze względu na podobieństwo cech klinicznych i objawów występujących w przebiegu ZZSK, nieradiologicznej spondyloartropatii osiowej, czy ŁZS, zbliżonych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii adalimumabem w wyżej wymienionych zarejestrowanych wskazaniach można spodziewać się także w odniesieniu do innych spondyloartropatii.

Ograniczeniem niniejszej analizy może być mała liczba włączonych publikacji z nieliczną grupą chorych włączonych do badania. Należy mieć jednak na uwadze, że zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz nMIZS stanowią jednostki chorobowe występujące stosunkowo rzadko. Liczbę chorych na ERA w Polsce szacuje się na około 264 chorych, a chorych na nMIZS na 1 260 chorych, przy czym liczebność populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego może być jeszcze niższa. Z tego powodu możliwość identyfikacji chorych do badań klinicznych jest utrudniona.

Ponadto, w uwzględnionych w analizie badaniach, adalimumab porównywano z placebo, co z powodów etycznych uniemożliwiło włączenie do badania licznej grupy chorych na ERA lub nMIZS z populacji pediatrycznej.

Nie zidentyfikowano badań, w których z adalimumabem porównywano inne sDMARDs niż metotreksat lub sulfasalazyna. Badanie SYCAMORE 2017 obejmowało populację chorych na MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka, i to właśnie ocena skuteczności ADA w terapii *uveitis* u chorych na MIZS stanowiła główny cel badania. W terapii tego schorzenia, powszechne jest stosowanie MTX. Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie EMA [12], mimo że w badaniach na populacji dorosłych chorych stosowano różne sDMARDs, tak nie istnieją wystarczające dowody na bezpieczeństwo i skuteczność zastosowania sDMARDs innych niż MTX w populacji dzieci i młodzieży chorych na MIZS z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Ponadto, obowiązujący program lekowy *leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* wskazuje, iż w przypadku chorych na MIZS, adalimumab należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Na tej podstawie można wnioskować, iż MTX jest najczęściej stosowanym sDMARDs. Niektóre źródła wskazują, iż u chorych z innym typem MIZS niż ERA, MTX może być lepiej tolerowany i wykazywać większą skuteczność niż SSZ, powszechnie stosowana przede wszystkim w terapii zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych [23, 27]. Inne sDMARDs, zdają się nie być równie skuteczne w terapii chorych na MIZS. Ponadto, wiele z tej grupy leków powoduje poważne działania niepożądane. Na przykład, leflunomid ze względu na wysoką teratogenność oraz długi okres półtrwania, sprzyjający kumulacji leku w organizmie, nie jest szczególnie polecany w terapii populacji pediatrycznej [27]. Z kolei cyklofosfamid, oprócz zahamowania czynności szpiku kostnego, charakterystycznego dla wielu leków cytotoksycznych, powoduje także toksyczne działanie na pęcherz moczowy, przez co unika się jego podawania, zwłaszcza u osób niepełnoletnich, z wyjątkiem sytuacji nagłych, np. tocznia rumieniowatego układowego lub innych zapaleń naczyń krwionośnych zagrażających życiu. Ponadto, wśród stosowanych w analizowanych jednostkach chorobowych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, MTX i SSZ wskazywane są w wytycznych klinicznych najczęściej, co zapewne przekłada się na praktykę kliniczną.

Populacja chorych na ERA i nMIZS stanowi szczególną grupę chorych, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba terapii, umożliwiającą skuteczną redukcję objawów zapalenia stawów i – w przypadku chorych na ERA – stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, a przez to eliminację zagrażających zdrowiu objawów i poprawę jakości życia. W odniesieniu do populacji chorych na nMIZS z obecnością co najmniej jednego, ale jeszcze nie dwóch stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, należy zwrócić uwagę, iż oczekiwanie na pogorszenie stanu chorego w zakresie progresji liczby stawów zajętych stanem zapalnym znacznie pogarsza rokowanie, zmniejsza skuteczność terapii oraz zwiększa koszty leczenia poprzez zwiększenie częstości hospitalizacji i wydłużenie czasu pobytu chorych w szpitalu. Jest to też postępowanie nieetyczne.

Dla chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab. Jest to lek o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania także w innych niż ERA i nMIZS wskazaniach, a w przypadku chorych na ERA – od dłuższego czasu finansowany we wnioskowanej populacji chorych w wielu państwach Europy.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że terapia adalimumabem stanowi skuteczną i bezpieczną metodę leczenia chorych z wnioskowanej populacji, o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka.

7. Załączniki

7.1. Uzupełniające dane do badania SYCAMORE 2017

Tabela 38.

Parametry dla modelu łącznego (danych longitudinalnych i danych przeżycia) w badaniu SYCAMORE 2017

Punkt końcowy	Składowe	Parametr	Estymator	95% CI	p-wartość
Jakość życia – CHQ					
Komponenta PsS	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	15,48	(7,81; 23,37)	0,0002
		Wartość początkowa	0,68	(0,54; 0,81)	<0,0001
		Czas	0,03	(-0,25; 0,25)	0,83
		Adalimumab	2,69	(-0,26; 5,86)	0,06
	Przeżycia	Adalimumab	-1,73	(-2,76; -1,07)	<0,0001
		HR ³⁸	0,18	(0,06; 0,34)	<0,0001
	Zależność	γ_0	-0,12	(-0,27; -0,03)	0,03
Komponenta PhS	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	19,77	(11,49; 30,43)	<0,0001
		Wartość początkowa	0,60	(0,38; 0,74)	<0,0001
		Czas	-0,02	(-0,24; 0,13)	0,81
		Adalimumab	1,36	(-2,28; 5,05)	0,49
	Przeżycia	Adalimumab	-1,54	(-2,67; -0,87)	0,001
		HR	0,21	(0,07; 0,42)	0,001
	Zależność	γ_0	-0,08	(-0,15; -0,002)	0,06
Jakość życia – CHAQ					
CHAQ	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	0,20	(0,06; 0,35)	0,005
		Wartość początkowa	0,65	(0,50; 0,76)	<0,0001
		Czas	-0,01	(-0,01; 0,002)	0,10
		Adalimumab	-0,14	(-0,32; 0,01)	0,08
	Przeżycia	Adalimumab	-1,46	(-2,33; -0,89)	<0,0001
		HR	0,23	(0,10; 0,41)	<0,0001
	Zależność	γ_0	1,32	(0,11; 2,81)	0,04
ACR Pedi					
ACR Pedi 30	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	-1,48	(-2,51; -0,53)	0,004

³⁸ ang. *hazard ratio* – hazard względny

Punkt końcowy	Składowe	Parametr	Estymator	95% CI	p-wartość
		Czas	0,01	(-0,04; 0,07)	0,64
		Adalimumab	-0,70	(-1,86; 0,52)	0,23
	Przeżycia	Adalimumab	-1,64	(-2,47; -0,89)	<0,001
		HR	0,19	(0,08; 0,41)	<0,001
	Zależność	γ_0	-0,33	(-0,71; -0,04)	0,02
ACR Pedi 50	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	-1,92	(-2,89; -1,00)	<0,001
		Czas	0,02	(-0,04; 0,08)	0,59
		Adalimumab	-0,65	(-1,74; 0,44)	0,25
	Przeżycia	Adalimumab	-1,61	(-2,39; -0,85)	<0,001
		HR	0,20	(0,09; 0,43)	<0,001
Zależność	γ_0	-0,32	(-0,73; -0,02)	0,03	
ACR Pedi 70	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	-3,22	(-4,36; -2,21)	<0,001
		Czas	0,03	(-0,05; 0,10)	0,48
		Adalimumab	-0,61	(-1,89; 0,74)	0,34
	Przeżycia	Adalimumab	-1,69	(-2,60; -0,92)	<0,001
		HR	0,18	(0,07; 0,40)	<0,001
Zależność	γ_0	-0,33	(-0,79; -0,01)	0,04	
ACR Pedi 90*	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	-6,58	(-10,16; -3,00)	<0,001
		Czas	0,18	(0,07; 0,29)	0,002
		Adalimumab	-0,46	(-3,38; 2,46)	0,76
ACR Pedi 100	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	-5,82	(-6,73; -4,93)	<0,001
		Czas	0,16	(-0,02; 0,30)	0,09
		Adalimumab	-1,23	(-2,34; -0,14)	0,03
	Przeżycia	Adalimumab	-1,77	(-3,01; -0,93)	<0,001
		HR	0,17	(0,05; 0,39)	<0,001
Zależność	γ_0	-0,09	(-2,83; 3,66)	0,62	
JADAS					
JADAS 10	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	0,63	(0,26; 1,10)	0,002
		Wartość początkowa	0,41	(0,25; 0,56)	<0,001
		Czas	-0,01	(-0,03; 0,01)	0,26
	Przeżycia	Adalimumab	-0,35	(-0,79; -0,005)	0,07
		HR	-1,97	(-3,55; -1,29)	0,0001
	Zależność	γ_0	0,14	(0,03; 0,27)	0,0001
JADAS 27	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	0,72	(-0,29; 1,92)	0,17
		Wartość początkowa	0,63	(0,27; 1,06)	0,003
			0,41	(0,23; 0,56)	<0,0001

Punkt końcowy	Składowe	Parametr	Estymator	95% CI	p-wartość
		Czas	-0,01	(-0,03; 0,01)	0,28
		Adalimumab	-0,34	(-0,78; 0,03)	0,08
	Przeżycia	Adalimumab	-1,97	(-3,55; -1,29)	0,0001
		HR	0,14	(0,03; 0,28)	0,0001
	Zależność	γ_0	0,71	(-0,35; 1,90)	0,17
JADAS 71	Longitudinalna	Stała (ang. <i>intercept</i>)	0,64	(0,27; 1,10)	0,002
		Wartość początkowa	0,41	(0,24; 0,56)	<0,0001
		Czas	-0,01	(-0,03; 0,01)	0,26
		Adalimumab	-0,36	(-0,80; -0,0004)	0,07
	Przeżycia	Adalimumab	-1,97	(-3,55; -1,29)	0,0001
		HR	0,14	(0,03; 0,27)	0,0001
	Zależność	γ_0	0,71	(-0,29; 1,90)	0,17

*pakiet JMBayes wymaga zainstalowanego oddzielnego modelu dla oceny longitudinalnej oszacowanej za pomocą metod *quasi*-największej wiarygodności (PQL, ang. *penalized quasi-likelihood*; wartości dopasowane w R za pomocą funkcji uogólnionych liniowych modeli mieszanych PQL (glmmPQL, ang. *generalized linear mixed models*)), która nie może być dopasowana dla ACR 90. Z tego powodu przedstawiono wartości oszacowane na podstawie osobnego modelu longitudinalnego, z zastosowaniem uogólnionego liniowego modelu mieszanej regresji (glmer, ang. *generalized linear mixed effect regression*) z pakietu lme4, przy adaptacji kwadraturę Gaussa-Hermite'a

7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 39

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ADA w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
Special Investigation (All Case Survey) in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis	NCT01412021	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	AbbVie (poprzedni sponsor: Abbott)	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Analiza bezpieczeństwa ADA (produkt leczniczy Humira®) w odniesieniu do nieznanych działań niepożądanych, warunków ich występowania oraz czynników, które mogą wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku u chorych na MIZS.	Sierpień 2011 r.	Czerwiec 2011r r. (analiza pierwotna)

Data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2017 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	Juvenile OR juvenilis	74 666	2 483	79 658
#2	Idiopathic OR Arthritis OR Rheumatoid OR arthropathy OR deformans OR chronic OR oligoarthritis OR oligoarticular OR pauciarticular OR polyarthritis OR polyarticular OR "progressive splenoadenomegalic" OR spondyloarthropathies OR systemic OR "Still Disease" OR "Still's Disease" OR "Stills Disease" OR "chauffard syndrome" OR "chauffard disease" OR "stiel disease" OR "still syndrome" OR "enthesitis related" OR "enthesitis-related" OR psoriatic OR undifferentiated	2 184 156	138 515	2 190 584
#3	#1 AND #2	20 049	935	22 378
#4	JIA OR JRA OR JCA OR pJIA OR pJRA OR poJIA OR poJRA OR pcJIA OR SJIA OR SJRA OR soJIA OR soJRA OR sJIA OR sJRA OR ERA OR psJIA OR JPsA	100 073	5 638	84 545
#5	#3 OR #4	107 785	6 209	99 368
#6	"D2E7" OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR "LU200134" OR Amjevita	6 014	1 554	14 482 [^]
#7	#5 AND #6	310	98 [#]	878

[^]w przypadku interwencji zastosowano dodatkowo deskryptor tn

[#]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL – 63, w pozostałych bazach: Cochrane reviews – 20, Other reviews – 5, Technology assessment – 8, Economic evaluations – 2

Data wyszukiwania: 13.07.2017 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 41.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	14
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	420
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Adalimumab	1
	Humira ^{^^}	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	51
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Adalimumab OR Humira ^{^^}	11
EU Clinical Trials Register http://www.clinicaltrialsregister.eu	(Adalimumab OR Humira) AND (Juvenile Idiopathic Arthritis)	14
URPLWMIPB[^] (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Adalimumab lub Humira	1

[^]zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

^{^^}użyto ograniczenia dotyczącego analizowanej choroby: Juvenile idiopathic arthritis

^{^^^}Humira® oraz Humira® 40 mg/0,8 ml solution for injection for paediatric use

Data wyszukiwania: 28.07.2017 r.

7.1. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 42.
Ocena jakości przeglądu systematycznego *Shepherd 2016* w skali AMSTAR

Pytanie		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze <u>oraz</u> kryteria włączenia i wykluczenia)?	TAK
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez co najmniej 2 analityków (w przypadku niezgodności – decyzja podjęta na drodze konsensusu)?	TAK
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniami)?	TAK
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej <u>lub</u> danych nieopublikowanych)?	TAK
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	TAK
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	TAK
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	TAK
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	TAK
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	TAK
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i>) za pomocą metody graficznej <u>lub</u> testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥10 badań włączonych)?	NIE
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu <u>oraz</u> każdego z włączonych badań)?	TAK
Suma punktów		10
Jakość przeglądu systematycznego		Wysoka

<5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości; ≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości; ≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości

7.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.2.1. Burgos-Vargas 2015

Burgos-Vargas 2015 (publikacje <i>Burgos-Vargas 2015</i> [33], <i>EMA 2016</i> [34], <i>EMA 2014</i> [35], <i>NCT01166282</i> [31])
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, w I etapie podwójnie zaślepienie, w II etapie otwarte (w 12. tygodniu nastąpiło przydzielenie chorych z grupy PLC ± sDMARDs do grupy ADA ± sDMARDs)</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano centralnie, bez stratyfikacji, w stosunku 2:1 do dwóch grup stosujących ADA ± sDMARDs i PLC ± sDMARDs za pomocą interaktywnego serwisu osoby dzwoniącej i interaktywnego serwisu internetowego (ang. <i>Interactive Voice and Web Response service</i>);</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne w I etapie badania, po czym nastąpiło odślepienie;</p> <p>Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, iż zaślepieniu poddano chorych, badaczy i personel medyczny oraz że PLC i ADA podawano w fiolkach o jednakowej objętości (0,8 ml), tą samą drogą podania (s.c.);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak;</p> <p>Ogółem, do 108. tygodnia badania**, utracono 17 (37,0%) spośród 46 chorych (wszystkich chorych utracono w etapie II badania), w tym^{^^}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ w grupie ADA ± sDMARDs utracono łącznie 12 (38,7%) chorych, w tym 4 (12,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 3 (9,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z innych powodów (tj. remisja choroby lub problemów z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych) oraz 2 (6,5%) chorych z powodu braku skuteczności terapii; ⊛ w grupie PLC ± sDMARDs utracono łącznie 5 (33,3%) chorych, w tym po 2 (13,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz z innych przyczyn (tj. remisja choroby lub problemów z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych) oraz 1 (6,7%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu. <p>Do 52. tygodnia, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 3 (6,5%) z 46 zrandomizowanych do niego chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ w grupie ADA ± sDMARDs utracono łącznie 2 (6,5%) chorych, w tym (chorzy mogli przedwcześnie zakończyć badanie z więcej niż jednego powodu) 2 (6,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i 1 (3,2%) chorego z powodu braku skuteczności terapii; ⊛ w grupie PLC ± sDMARDs utracono 1 (6,7%) chorego z powodu wystąpienia zdarzenie niepożądane. <p>Ponadto, podwójnie zaślepiiony etap badania wcześniej zakończyło (ang. <i>early escape</i>) łącznie 7 (15,2%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ w grupie ADA ± sDMARDs łącznie 4 (12,9%) chorych, w tym 2 (6,5%) chorych w 4. tygodniu i 2 (6,5%) chorych w 8. tygodniu badania; ⊛ w grupie PLC ± sDMARDs łącznie 3 (20,0%) chorych, w tym 1 (6,7%) chorych w 4. tygodniu i 2 (13,3%) chorych w 8. tygodniu badania. <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności podano dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie (poprzedni sponsor – firma Abbott);</p> <p>Liczba ośrodków: 16 ośrodków w 9 krajach (Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Meksyk, Polska, Hiszpania, Szwecja i Szwajcaria);</p> <p>Okres obserwacji: łącznie badanie trwało 204 tygodnie^{^^}: <u>etap I</u> (podwójnie zaślepiiony): 12 tygodni (z możliwością jego wcześniejszego ukończenia (ang. <i>early escape</i>)), <u>etap II</u> (odślepiiony): 192 tygodnie.</p> <p>Badanie poprzedzał 30 dniowy okres badania skringowego.</p> <p>Po 204 tygodniach chorych monitorowano telefonicznie, wykonując telefon do uczestników badania 70 dni po</p>

Burgos-Vargas 2015
(publikacje *Burgos-Vargas 2015* [33], *EMA 2016* [34], *EMA 2014* [35], *NCT01166282* [31])

przyjęciu ostatniej dawki ADA.

Wyniki podano m.in. dla 12. i 52. tygodnia badania (analiza śródkresowa).

Chorzy stosujący PLC w 4. tygodniu mieli możliwość wcześniejszego wejścia w fazę otwartą badania (ang. *early escape*) w przypadku pogorszenia ich stanu, definiowanego jako $\geq 30\%$ wzrost AJC oraz obecnością co najmniej 2 nowych stawów objętych chorobą względem tych wartości na początku badania. Chorzy mieli również taką możliwość w 8. tygodniu w przypadku braku poprawy, definiowanej jako $< 30\%$ poprawa AJC w porównaniu do wartości ocenionej na początku badania;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ≥ 6 . r.ż. do < 18 . r.ż. w momencie rozpoczęcia badania;
- ⊗ diagnoza ERA zgodna z kryteriami klasyfikacji ILAR postawiona przed 16. r.ż.;
- ⊗ aktywna choroba, zdefiniowana jako co najmniej 3 stawy objęte chorobą – AJC (obrzęki nie związane z deformacjami lub stawy pozbawione ruchomości oraz ból i/lub tkliwość), udokumentowane w przeszłości lub obecnie, na początku badania, zapalenie przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednym miejscu;
- ⊗ zła odpowiedź na leczenie co najmniej jednym NLPZ i co najmniej jednym sDMARDs (SSZ lub MTX) lub ich nietolerancja (lub przeciwwskazanie do stosowania SSZ/MTX);
- ⊗ negatywny wynik testu na gruźlicę (PPD (ang. *purified protein derivative* – oczyszczona pochodna białkowa) i/lub QuantiFERON-TB Gold). W przypadku chorych z pozytywnym wynikiem testu PPD (> 5 mm stwardnienia) i/lub QuantiFERON-TB Gold w momencie badania skriningowego, należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej w celu oceny aktywności gruźlicy. Jeżeli w wywiadzie stwierdzono u chorego latentne zakażenie prątkiem gruźlicy, chory powinien zostać poddany dwutygodniowej terapii lekami przeciwprątkowymi lub dostarczyć dokumentację potwierdzającą odbycie takiej terapii przed rozpoczęciem badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ diagnoza innej postaci MIZS niż ERA wg kryteriów ILAR;
- ⊗ diagnoza choroby stawów przebiegającej z ostrym stanem zapalnym niezwiązanym z ERA;
- ⊗ obecność RF (ang. *rheumatoid factor* – czynnik reumatoidalny) w klasie IgM (ang. *immunoglobulin type M* – immunoglobulina typu M);
- ⊗ nieswoiste zapalenie jelit stwierdzone w wywiadzie;
- ⊗ stwierdzona w wywiadzie łuszczyca u chorego lub jego krewnego pierwszego stopnia;
- ⊗ wcześniejsza terapia lekami biologicznymi, włącznie z anty-TNF, o potencjalnym wpływie na dziecięcą postać ERA;
- ⊗ znana nadwrażliwość na ADA lub inne składniki badanego leku;
- ⊗ stosowanie GKS dostawowo lub leków modyfikujących przebieg choroby innych niż SSZ i MTX w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ operacja stawów w ciągu ostatnich 2 miesięcy;
- ⊗ w przypadku chorych, którzy rozpoczynają badanie stosując jednocześnie prednizon i/lub jego ekwiwalenty – brak stabilnego dawkowania (≤ 10 mg/dzień lub $0,2$ mg/kg mc., w zależności, która z wartości jest mniejsza) w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ w przypadku chorych, którzy rozpoczynają badanie stosując jednocześnie MTX lub SSZ – brak stabilnego dawkowania MTX (≤ 15 mg/m², dawka maksymalna 25 mg/tydzień) lub SSZ (≤ 50 mg/m², maksymalna dawka 3 g/dzień) w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ w przypadku chorych, którzy rozpoczynają badanie stosując jednocześnie NLPZ i/lub inne leki przeciwbólowe – stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania lub brak stabilnego dawkowania NLPZ i/lub innych leków przeciwbólowych;
- ⊗ w przypadku chorych, którzy byli leczeni lekami biologicznymi lub syntetycznymi będącymi w fazie badań – zakończenie tej terapii później niż 30 dni lub w czasie krótszym niż 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem niniejszego badania (należy wziąć pod uwagę dłuższy czas);
- ⊗ zakażenie wymagające terapii lekami podawanymi i.v. (łac. *intravenosus* – dożylnie) w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania lub lekami podawanymi p.o. w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stwierdzone w wywiadzie zakażenie inwazyjne (zakażenie, w którym drobnoustroje przenikają przez bariery obronne organizmu, np.: listerioza, histoplazmoza, zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności);
- ⊗ stwierdzona w wywiadzie umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca – klasa III lub IV

Burgos-Vargas 2015 (publikacje Burgos-Vargas 2015 [33], EMA 2016 [34], EMA 2014 [35], NCT01166282 [31])		
<p>według NYHA, świeżo przebyty udar mózgu i inne choroby, które zdaniem badacza narażają chorego na ryzyko związane z udziałem w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dysplazja lub stwierdzone w wywiadzie nowotwory złośliwe (włącznie z chłoniakiem i białaczką), poza wyleczonymi, nie dającymi przerzutów nowotworami płaskonabłonkowymi, nowotworami podstawnokomórkowymi lub zlokalizowanymi w szyjce macicy; ⊗ stwierdzone w wywiadzie, istotne klinicznie, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ⊗ stwierdzone w wywiadzie choroby demielinizacyjne (włącznie z zapaleniem rdzenia kręgowego) lub objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną; ⊗ pozytywny test ciąży w trakcie skriningu lub na początku badania; ⊗ ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w czasie badania; ⊗ szczepienie żywą lub atenuowaną szczepionką w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania; ⊗ zdiagnozowana i dająca objawy fibromialgia; ⊗ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych i innych, takich jak elektrokardiogram z klinicznie istotnymi nieprawidłowościami, poziom aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej >1,75 razy przewyższający górną granicę normy, bilirubina całkowita ≥3 mg/dl (141,4 μmol/l) i inne klinicznie istotne nieprawidłowości ocenione przez badacza; ⊗ obecność powierzchniowego antygeny HBV (HBs Ag, ang. <i>hepatitis B surface antigen</i>) lub wykrycie DNA wirusa HBV w reakcji łańcuchowej polimerazy; ⊗ stwierdzone w wywiadzie wcześniejsze przyjmowanie natalizumabu (Tysabri®) lub efilizumabu (Raptiva®); ⊗ przewlekłe, nawracające zakażenia lub aktywna gruźlica; ⊗ aktywne, ogólnoustrojowe zakażenie wirusowe lub inne zakażenie wirusowe, które w ocenie badacza uniemożliwia wzięcie udziału w badaniu przez chorego; ⊗ inne powody, które zdaniem badacza uniemożliwiają wzięcie przez chorego udziału w badaniu. 		
Dane demograficzne		
Parametr	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs
Liczba chorych	31	15
Mężczyźni, n (%)	22 (71,0)	9 (60,0)
Rasa, n (%)		
	Biała	25 (80,6)
	Czarna	0 (0,0)
	Azjatycka	0 (0,0)
	Inna	1 (6,7)
	6 (19,4)	3 (20,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	13,4 (2,9)	11,9 (2,9)
Grupa wiekowa, n (%)		
	Od 6 do <9 lat	2 (6,5)
	Od 9 do <12 lat	0 (0,0)
	Od 12 do <15 lat	5 (16,1)
	≥15 lat	8 (53,3)
	12 (38,7)	4 (26,7)
	12 (38,7)	3 (20,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	51,5 (15,4)	44,9 (18,0)
Wzrost, średnia (SD) [cm]	156,7 (16,2)	148,5 (15,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	20,7 (4,3)	19,7 (4,4)
Rozwój fizyczny oznaczony na siatce centylowej CDC ³⁹ , średnia (SD) [percentyle]	54,4 (32,1)	57,3 (36,5)

³⁹ ang. *Centers for Disease Control and Prevention* – Centra ds. Kontroli i Prewencji Chorób

Burgos-Vargas 2015 (publikacje <i>Burgos-Vargas 2015</i> [33], <i>EMA 2016</i> [34], <i>EMA 2014</i> [35], <i>NCT01166282</i> [31])			
Chorzy HLA-B27 pozytywni, n (%)		18 (64,3)	11 (73,3)
Chorzy przyjmujący równocześnie inne leki, n (%)*	NLPZ	27 (87,1)	14 (93,3)
	GKS	10 (32,3)	5 (33,3)
	Leki modyfikujące przebieg choroby ogółem	21 (67,7)	11 (73,3)
	SSZ	6 (19,4)	3 (20,0)
	MTX	16 (51,6)	8 (53,3)
Chorzy przyjmujący uprzednią terapię, n (%)	Dowolny lek modyfikujący przebieg choroby / NLPZ / GKS	28 (90,3)	14 (93,3)
	Dowolny lek modyfikujący przebieg choroby	20 (64,5)	9 (60,0)
	SSZ	10 (32,3)	3 (20,0)
	MTX	13 (41,9)	6 (40,0)
	NLPZ	22 (71,0)	10 (66,7)
	GKS	15 (48,4)	6 (40,0)
Liczba wcześniej stosowanych leków, średnia (SD)**		2,8 (1,64)	2,9 (1,61)
Liczba wcześniej stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby, średnia (SD)^		1,2 (0,37)	1,0 (0,00)
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]		2,6 (2,3)	2,7 (2,5)
Czas od postawienia diagnozy, średnia (SD) [lata]		1,7 (1,9)	2,2 (2,4)
Komponenty poprawy wg Gianniniego, średnia (SD)	AJC (0-68)	8,4 (7,1)	6,7 (5,3)
	Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (0-66)	5,1 (3,2)	4,5 (4,1)
	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-100)	53,3 (22,5)	52,6 (20,5)
	Ocena ogólnego samopoczucia chorego według rodziców (0-100)	52,6 (25,2)	49,0 (20,8)
	Ocena niepełnosprawności CHAQ (0-3)	0,8 (0,7)	0,8 (0,5)
	Stężenie hsCRP [mg/l]	6,3 (10,1)	14,4 (23,7)
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI (0-10), średnia (SD)		4,7 (2,5)	4,7 (2,5)
Ocena stanu zapalnego / porannej sztywności stawów (składowa 5. i 6. wg BASDAI (0-10)), średnia (SD)		4,6 (3,0)	4,1 (3,0)
TJC (0-72), średnia (SD)		13,4 (10,5)	11,9 (9,3)
SJC (0-68), średnia (SD)		6,7 (7,3)	5,2 (3,7)
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych stanem zapalnym (0-35), średnia (SD)		8,3 (8,9)	7,8 (7,5)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych wg kryteriów MASES (0-13), średnia (SD)		3,5 (4,2)	3,0 (3,4)
Zapalenie przyczepów ścięgniastych – wskaźnik		4,5 (3,8)	4,3 (3,5)

Burgos-Vargas 2015 (publikacje <i>Burgos-Vargas 2015</i> [33], <i>EMA 2016</i> [34], <i>EMA 2014</i> [35], <i>NCT01166282</i> [31])		
SPARCC (0-16), średnia (SD)		
Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis</i>) (0-20), średnia (SD)	0,4 (1,5)	0,1 (0,3)
Ocena ogólnego bólu pleców według chorego (0-100), średnia (SD)	35,4 (30,0)	34,9 (30,5)
Ogólna ocena bólu chorego według rodziców chorego (0-100), średnia (SD)	57,3 (21,0)	52,7 (27,2)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: iniekcje ADA s.c. w dawce 24 mg/m² pc. co drugi tydzień, przy czym jednorazowa dawka maksymalna to 40 mg/m² pc.</p> <p>Średni czas trwania terapii ADA w I etapie badania wynosił 78,5 dnia, natomiast w całym badaniu (u chorych, którzy otrzymali lek w jakimkolwiek momencie badania aż do końca badania, czyli do 204. tygodnia) wynosił 1147,1 dnia.</p> <p>Interwencja kontrolna: iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień.</p> <p>Badane substancje podawał sobie samodzielnie chory, jego rodzic lub osoba desygnowana mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Leczenie wspomagające: w trakcie badania chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stabilnych dawek NLPZ, sDMARDs (SSZ w dawce ≤50 mg/kg mc. dziennie, przy czym dzienna dawka maksymalna to 3 g oraz MTX w dawce ≤15 mg/m² mc., przy czym tygodniowa dawka maksymalna to 25 mg) oraz GKS (w dawce ≤10 mg lub 0,2 mg/kg mc. ekwiwalentu prednizonu dziennie, w zależności, która z wartości jest mniejsza). Zmiana dawki lub włączenie ww. leków do terapii było możliwe po 12. tygodniu (chyba, że wystąpiła konieczność podania leku ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego).</p> <p>Dozwolone było również stosowanie terapii niefarmakologicznej (np. fizjoterapia czy hydroterapia).</p> <p>W czasie 52 tygodniowego okresu obserwacji, jednoczesne stosowanie SSZ i MTX zostało przerwane przez 5 (16,1%) spośród 31 chorych ogółem, którzy przyjmowali sDMARDs w dowolnym momencie 52 tygodniowego czasu trwania badania: 3 (12,5%) z 24 chorych zaprzestało terapii MTX, 2 (22,2%) z 9 chorych zaprzestało leczenia SSZ. U chorych, którzy zaprzestali leczenia MTX/SSZ nie wystąpiła konieczność ponownego wdrożenia tych terapii.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ odpowiedź na leczenie (zmiana wyniku dotyczącego kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30), częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR); ⊛ aktywność choroby w skali BASDAI (zmiana wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (tylko dla 12. tygodnia badania), częstość występowania wyniku BASDAI 50); ⊛ ocena obrzękniętych i tkliwych stawów (zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów; liczba chorych bez obrzękniętych i tkliwych stawów (tylko dla 52. tygodnia badania); czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby obrzękniętych/tkliwych stawów (tylko dla 52. tygodnia badania)); ⊛ ocena stanu chorobowego w przyczepach ścięgniastych (zmiana w parametrach dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych; liczba chorych bez przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (tylko dla 52. tygodnia badania); czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (tylko dla 52. tygodnia badania)); ⊛ liczba palców objętych stanem zapalnym; ⊛ ocena nasilenia bólu; ⊛ częstość przerywania leczenia objawowego (tylko dla 52. tygodnia badania); ⊛ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe nieuwzględnione w kryteriach włączenia do analizy, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊛ ocena choroby oczu dziecka dokonywana przez rodzica (tylko u 2 chorych w badaniu występowało zapalenie błony naczyniowej oka związane z ERA); ⊛ ocena obecności dziecka w szkole dokonywana przez rodzica (nieistotny klinicznie punkt końcowy); ⊛ punkty końcowe związane z farmakokinetyką oraz oceną immunogenności terapii; ⊛ bezpieczeństwo przedstawione w dokumentach EMA dla obu grup łącznie. 		

*w dowolnym czasie w ciągu 52 tygodni trwania badania

**chorych, których utracono po 108. tygodniu badania, jednak przed 204. tygodniem badania, uznano za chorych, którzy ukończyli badanie

***podane wartości dotyczą jedynie chorych wcześniej leczonych dowolnym lekiem, czyli w grupie ADA N=28, a w grupie PLC N=14

^podane wartości dotyczą jedynie chorych wcześniej leczonych sDMARDs, czyli w grupie ADA N=20, a w grupie PLC N=9

^^mimo, że w II etapie badania wszyscy chorzy otrzymywali ADA zamiast PLC, utratę chorych opisano w odniesieniu do grupy, do której zostali przydzieleni na początku badania

^^^dla 204. tyg. badania podano wyniki dla oceny bezpieczeństwa, natomiast wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla maksymalnie 156. tygodnia badania

7.2.2. SYCAMORE 2017

SYCAMORE 2017 (publikacje Ramanan 2017 razem z suplementem [37], protokół do badania Ramanan 2014 [38], EMA 2017 [36], EudraCT 2010-021141-41 [32])

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: tak, chorych zrandomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do dwóch grup stosujących ADA + MTX i PLC + MTX metodą bloków permutowanych o wielkości bloku 3 (dla ośrodków rekrutujących <10 chorych) lub 3 i 6 (dla ośrodków rekrutujących co najmniej 10 chorych), ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, za pomocą systemu internetowego (ang. *Web-based system*). W celu zmniejszenia przewidywalności sekwencji losowej, liczby randomizacyjne przydzielano sekwencyjnie we wszystkich ośrodkach (a nie w obrębie ośrodka);

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, podano informację, iż zaślepieniu poddano chorych, badaczy, personel, koordynatora badania, statystyków i osoby analizujące dane oraz że PLC i ADA podawano w identycznie wyglądających fiołkach o jednakowej objętości 0,8 ml, tą samą drogą podania (s.c.);

Opis utraty chorych z badania: tak;

Ogółem, utracono 16 (17,8%) spośród 90 zrandomizowanych do badania chorych, w tym

- w grupie ADA + MTX utracono łącznie 9 (15,0 %) z 60 chorych, w tym 7 (11,7%) chorych, których obserwację kontynuowano, utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych – 1 (1,7%) chory, lęku przed igłą – 1 (1,7%) chory, nietolerancji MTX – 4 (6,7%) chorych i zastosowania niedozwolonych w badaniu leków – 1 (1,7%) chory oraz 2 (3,3%) chorych, których utracono z dalszej obserwacji, utracono z powodu wycofania zgody na udział w badaniu – 1 (1,7%) chory i odmowy otrzymywania zastrzyków – 1 (1,7%) chory;
- w grupie PLC + MTX utracono łącznie 7 (23,3%) z 30 chorych, w tym 6 (20,0%) chorych, których obserwację kontynuowano, utracono z powodu wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego – 1 (3,3%) chory, rzutu MIZS – 1 (3,3%) chory, z powodów rodzinnych – 1 (3,3%) chory, z powodu braku poczucia korzyści z udziału w badaniu – 1 (3,3%) chory i pogorszenia zapalenia błony naczyniowej oka – 2 (6,7%) chorych oraz 1 (3,3%) chorego którego obserwacji nie kontynuowano, utracono z powodu braku tolerancji badanego leku.

Spośród analizowanych w badaniu chorych, niepowodzenie terapii[#] wystąpiło u 16 (26,7%) chorych z grupy ADA + MTX i 18 (60,0%) chorych z grupy PLC + MTX, natomiast dane cenzurowano dla 44 (73,3%) chorych z grupy ADA + MTX i 12 (40,0%) chorych z grupy PLC + MTX (w tym w grupie ADA i PLC odpowiednio po 22 (36,7%) i 3 (10,0%) chorych, którzy ukończyli 18 miesięcy leczenia, 14 (23,3%) i 4 (13,3%) chorych z powodu wczesnego zakończenia badania oraz 8 (13,3%) i 5 (16,7%) chorych, wycofali się z terapii i nie odnotowano u nich niepowodzenia leczenia, przez co możliwa była analiza na podstawie ostatnich uzyskanych od tych chorych danych).

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności podano dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (po drugiej analizie śródkresowej (11 marca 2015 r.), prowadzono analizę PP w ramach otwartego etapu badania, w którym chorzy z grupy PLC + MTX również zaczęli stosować ADA + MTX. Etap otwarty badania pozostaje w toku);

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie Pharmaceuticals;

SYCAMORE 2017 (publikacje Ramanan 2017 razem z suplementem [37], protokół do badania Ramanan 2014 [38], EMA 2017 [36], EudraCT 2010-021141-41 [32])

Liczba ośrodków: 14 ośrodków w Wielkiej Brytanii;

Okres obserwacji: chorzy stosowali terapię przez 18 miesięcy (77,4 tygodnia) lub do momentu przerwania badania przez chorego z powodu niepowodzenia terapii (w takim przypadku chorzy obserwowani byli jeszcze przez 6 miesięcy). Od momentu randomizacji, chorzy byli poddani obserwacji przez 2 lata (103,2 tygodnia).

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia^{^^}:

- ⊛ dzieci w wieku od 2. r.ż. do 18. r.ż. włącznie;
- ⊛ MIZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ILAR (wszystkie podgrupy z zapaleniem błony naczyniowej);
- ⊛ aktywne zapalenie błony naczyniowej oka (łac. *uveitis*) związane z MIZS, zdefiniowane jako stopień infiltracji komórkowej w przedniej komorze oka utrzymujący się na poziomie 1+ (oznaczenie 6-15 komórek / 1 mm² powierzchni komory przedniej oka wykonane za pomocą biomikroskopu z lampą szczelinową, co najmniej dwukrotnie w różnym czasie) lub wyższym, zgodnie z kryteriami standaryzacji nomenklatury zapaleń błony naczyniowej (SUN, ang. *Standardization of Uveitis Nomenclature*), pomimo stosowania MTX i GKS (miejscowo i systemowo) w czasie 12 tygodni przed badaniem skriningowym;
- ⊛ nieskuteczne leczenie MTX (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg) przez co najmniej 12 tygodni, stosowanie stabilnych dawek przez minimum 4 tygodnie przed wizytą skriningową (dopuszczalna jest przerwa w stosowaniu MTX przez 2 tygodnie w ciągu ww. 12 tygodni, pod warunkiem że pominięcie dawek leku nie odbędzie się w ciągu 4 tygodni przed wizytą skriningową);
- ⊛ brak terapii immunosupresyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż MTX w czasie 4 tygodni przed badaniem skriningowym;
- ⊛ stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej przez cały okres badania – w przypadku chorych w wieku rozrodczym (dotyczy zarówno kobiet i mężczyzn); negatywny wynik testu ciążowego z krwi 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku – w przypadku chorych kobiet po okresie dojrzewania;
- ⊛ gotowość randomizacji i stosowania badanego leku w ciągu 2 tygodni od badania skriningowego.

Kryteria wykluczenia:

- ⊛ MIZS bez zdiagnozowanego zapalenia błony naczyniowej oka;
- ⊛ wcześniejsze lub obecne leczenie ADA;
- ⊛ wcześniejsze leczenie innymi lekami biologicznymi, których stężenie we krwi chorego szacuje się jako wyższe niż stężenie po czasie 5 okresów półtrwania;
- ⊛ stosowanie więcej niż 6 kropli GKS miejscowych do jednego oka dziennie (dawkowanie powinno być stabilne przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem skriningowym);
- ⊛ stosowanie prednizonu (lub jego ekwiwalentu) w dawce przekraczającej 0,2 mg/kg mc. dziennie;
- ⊛ zmiana dawkowania prednizonu (lub jego ekwiwalentu) w ciągu 30 dni przed badaniem skriningowym;
- ⊛ iniekcje dostawowe w ciągu 4 tygodni przed badaniem skriningowym;
- ⊛ obecność przewlekłych lub aktywnych zakażeń (w tym zakaźne zapalenie błony naczyniowej), poważne zakażenia wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w ciągu 30 dni lub antybiotykami p.o. w ciągu 14 dni przed badaniem skriningowym;
- ⊛ aktywna, wymagająca leczenia krótszego niż 6 miesięcy lub nieleczona, latentna gruźlica w przeszłości;
- ⊛ nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN), aktywne zakażenia OUN, choroba demielinizacyjna i inne postępujące lub degeneracyjne choroby OUN w przeszłości;
- ⊛ źle kontrolowana cukrzyca lub długotrwałe, źle kontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze (>95. percentyla dla wzrostu i wieku) stwierdzone przez lekarza prowadzącego;
- ⊛ nowotwory złośliwe w przeszłości;
- ⊛ operacja w obrębie gałki ocznej w ciągu 3 miesięcy przed badaniem skriningowym (operacyjne leczenie zaćmy, jaskry lub witrektomia);
- ⊛ stosowanie GKS śródgałkowo lub okołogałkowo w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
- ⊛ choroby oka wywołane wirusem opryszczki w przeszłości;
- ⊛ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊛ istotne klinicznie nieprawidłowości w następujących badaniach laboratoryjnych: liczba płytek krwi <100 000/mm³, całkowita liczba białych krwinek <4 000 komórek/mm³, neutrofile <1 000 komórek/mm³, stężenie AspAT i AlAT ponad dwukrotnie przekraczające ULN lub stężenie bilirubiny w osoczu ponad dwukrotnie przekraczające ULN, GFR (ang. *glomerular filtration rate* – współczynnik przesączania kłębuszkowego) <90 ml/min/ 1,73 m² (obliczony ze wzoru $GFR=0,55 \times \text{wzrost [cm]} \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu [mg/dl]}$), hematokryt <24%;

SYCAMORE 2017 (publikacje <i>Ramanan 2017</i> razem z suplementem [37], protokół do badania <i>Ramanan 2014</i> [38], <i>EMA 2017</i> [36], <i>EudraCT 2010-021141-41</i> [32])		
<ul style="list-style-type: none"> ⊛ przyjęcie przez chorego żywej lub atenuowanej szczepionki w ciągu 3 miesięcy przed badaniem skriningowym; ⊛ wcześniejsza randomizacja do którejkolwiek grupy w badaniu SYCAMORE 2017; ⊛ ciśnienie śródgałkowe <6 mmHg lub >25 mmHg; ⊛ ciśnienie śródgałkowe wymagające leczenia więcej niż jednym miejscowym lekiem obniżającym ciśnienie lub wymagające leczenia ogólnego acetazolamidem. 		
Dane demograficzne		
Parametr	ADA + MTX	PLC + MTX
Liczba chorych	60	30
Mężczyźni, n (%)	13 (21,7)	7 (23,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	9,07 (3,94)	8,56 (3,79)
Liczba chorych ze zmianami obejmującymi jedno lub oba oczy, n (%)	Jedno oko	43 (71,7)
	Oba oczy	17 (28,3)
Liczba chorych o masie ciała <30 kg, n (%)	33 (55,9) / N=59	17 (56,7)
Dane okulistyczne		
Liczba oczu podlegających ocenie		77
Wynik w skali LogMAR*, średnia (SD)		0,04 (0,15)
Liczba komórek w przedniej komorze oka**, n (%)	1+	52 (67,5)
	2+	18 (23,4)
	3+	6 (7,8)
	4+	1 (1,3)
Wynik w skali Flare**, n (%)	0	18 (23,4)
	1+	49 (63,6)
	2+	10 (13,0)
Ciśnienie wewnątrzgałkowe, średnia (SD) [mmHg]		14,76 (3,85)
Stopień zmnętnienia ciała szklonego***, n (%)	0	65 (84,4)
	0,5+	8 (10,4)
	1+	3 (3,9)
	2+	1 (1,3)
Liczba kropli GKS miejscowych podawanych do jednego oka w ciągu dnia, średnia (SD)		2,31 (1,44)
Powikłania okulistyczne, n (%)	Zwyrodnienie centralnej części rogówki	2 (2,6)
	Zrosty	18 (23,4)
	Uwypuklenie tęczęwki (ang. <i>iris bombé</i>)	0 (0,0)

SYCAMORE 2017 (publikacje Ramanan 2017 razem z suplementem [37], protokół do badania Ramanan 2014 [38], EMA 2017 [36], EudraCT 2010-021141-41 [32])			
	Tworzenie się błony	2 (2,6)	0 (0,0)
	Tworzenie się nowych naczyń krwionośnych	0 (0,0)	0 (0,0)
Dane reumatologiczne			
Liczba chorych z poszczególnymi postaciami MIZS (wg kryteriów ILAR), n (%) ^{##}	nrMIZS	14 (23,3)	7 (23,3)
	npMIZS	36 (60,0)	17 (56,7)
	wMIZS RF-	8 (13,3)	4 (13,3)
	wMIZS RF+	1 (1,7)	1 (3,3)
	ŁZS	1 (1,7)	1 (3,3)
Stosowanie systemowych GKS w momencie randomizacji, n (%)		5 (8,3)	1 (3,3)
Czas od diagnozy MIZS, średnia (SD) [lata]		5,58 (3,69)	4,81 (3,19)
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (0-10) ^{^^^} , średnia (SD)		0,76 (1,48)	0,83 (1,09)
Obecność RF, n (%) [^]		1 (2,1) / N=47	3 (13,0) / N=23
Obecność ANA, n (%) [^]		33 (57,9) / N=57	15 (60,0) / N=25
AJC, mediana (IQR)		0 (0; 0)	0 (0; 2)
SJC, mediana (IQR)		0 (0; 0)	0 (0; 2)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: iniekcje ADA s.c. co drugi tydzień w dawce 20 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 40 mg/0,8 ml w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg. Średnia (SD) liczba przyjętych dawek wynosiła 23,2 (11,49). Średni (SD) czas terapii wynosił 345 (165) dni.</p> <p>Interwencja kontrolna: iniekcje PLC s.c. co drugi tydzień. Średnia (SD) liczba przyjętych dawek wynosiła 10,2 (10,09). Średni (SD) czas terapii wynosił 159 (154) dni.</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy otrzymywali stałe dawki MTX p.o. lub s.c. (od 10 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc., przy czym maksymalna dawka to 25 mg). Niedozwolone było zmniejszanie dawki ani drogi podania. Zwiększenie dawki MTX było akceptowane jedynie w przypadku naturalnego wzrostu chorego, jednak zmiana nie uległa ustaloną na początku badania dawką przypadającą na metr kwadratowy powierzchni ciała chorego. Część chorych zażywała także GKS systemowe w dawce <0,20 mg/kg/dzień (prednizon lub ekwiwalent prednizolonu) oraz GKS miejscowe (maksymalnie 6 kropli/dzień do 3. miesiąca badania, następnie maksymalnie 2 krople/dzień, według oceny badacza), mediana dawki wynosiła 0,14 mg/kg/dzień.</p> <p>Całkowita dawka systemowych GKS wynosiła w grupie badanej 3767,74 pacjentolat (5 chorych stosujących systemowe GKS z grupy ADA + MTX), natomiast w grupie kontrolnej 804,31 pacjentolat (tylko 1 chory z grupy PLC stosował podczas badania systemowe GKS).</p> <p>Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odnotowano na podstawie dziennika chorego oraz dokumentów umożliwiających rozliczenie badanego leku (ang. <i>accountability log</i>), odpowiednio u 81,01% i 93,91% chorych z grupy badanej oraz 74,61% i 83,40% chorych z grupy kontrolnej. Według dzienników chorych, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych odnośnie MTX wynosiło w grupie badanej 60,5%, a w grupie kontrolnej 49,8%.</p> <p>1 (3,3%) chory z grupy PLC + MTX oraz 2 (3,3%) chorych z grupy ADA + MTX wymagało zmiany leku biologicznego lub sDMARDs ze względu na brak odpowiedzi na leczenie.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			

SYCAMORE 2017 (publikacje Ramanan 2017 razem z suplementem [37], protokół do badania Ramanan 2014 [38], EMA 2017 [36], EudraCT 2010-021141-41 [32])

- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (kwestionariusz CHAQ oraz CHQ);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie kryteriów ACR);
- ⊗ aktywność choroby (w skali JADAS), częstość występowania minimalnej aktywności choroby oraz nasilenia objawów choroby;
- ⊗ liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: punkty końcowe nieuwzględnione w kryteriach włączenia do analizy, tj.:

- ⊗ częstość przerywania leczenia objawowego oraz redukcja dawki systemowych GKS do <5 mg/dzień, ponieważ wyniki podano jedynie dla 5 chorych z grupy ADA + MTX oraz 1 chorego z grupy PLC + MTX);
- ⊗ niepowodzenie leczenia, gdyż dotyczyło wystąpienia schorzeń związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub nieprawidłowego stosowania ADA/PLC, nie można na podstawie tego punktu końcowego wnioskować na temat skuteczności ADA w nMIZS;
- ⊗ częstość przerywania terapii miejscowymi GKS – ocena dotyczyła leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, nie objawów nMIZS.

*punkty w skali LogMAR (ang. *logarithm of the minimal angle of resolution* – logarytm najmniejszego kąta rozdzielczości) przyznawane są na podstawie wartości minimalnego kąta przesączenia, przy czym możliwe jest do uzyskania od 0,00 do 2,00 punktów (im wyższy wynik, tym słabsze widzenie)

**parametr oceniany zgodnie z kryteriami SUN. Skala obejmuje wartości od 0 do 4+ (im wyższy wynik, tym słabsze widzenie)

***skala obejmuje wartości od 0 do 4+ (im wyższy wynik, tym słabsze widzenie)

^dane dotyczące obecności czynnika RF i ANA (ang. *anti-nuclear antibodies* – przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jądra komórkowego) nie były dostępne u niektórych chorych, ponieważ powtórne badania krwi w celu uzupełnienia brakujących danych nie były uzasadnione na podstawie potrzeb klinicznych

^^kryteria dotyczą co najmniej 1 oka

^^^ocena na podstawie skali VAS, gdzie wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby

#niepowodzenie terapii definiowano na podstawie kryteriów SUN dla zapalenia błony naczyniowej oka oraz po co najmniej 3 miesiącach terapii jako stosowanie terapii skojarzonej niedozwolonej w protokole lub czasowe albo stałe przerwanie terapii ADA lub PLC przez łączny czas dłuższy niż 4 tygodnie

##nrMIZS – postać rozszerzająca się nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; npMIZS – postać przetrwała nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; wMIZS RF- – wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów bez czynnika reumatoidalnego; wMIZS RF+ – wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z czynnikiem reumatoidalnym

7.3. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

7.3.1. I etap

Tabela 43.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abusamra 2016 [55]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS lekami biologicznymi.
<i>Amarilyo 2016 [56]</i>	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza badań przeprowadzonych w populacji chorych na wMIZS.
<i>Amin 2016 [57]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Balevic 2016 [58]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania ADA w leczeniu chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka.
<i>Burmester 2009 [59]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania ADA w immunologicznych chorobach zapalnych.
<i>Burmester 2013 [60]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa długoterminowego stosowania ADA w immunologicznych chorobach przebiegających ze stanem zapalnym.
<i>Desai 2006 [61]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący problemów występujących podczas stosowania inhibitorów TNF α .
<i>Desai 2016 [62]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący porównania ryzyka szkodliwego działania ADA i innych leków biologicznych w różnych chorobach immunologicznych, w tym MIZS. W publikacji nie przedstawiono danych umożliwiających wnioskowanie na temat stosowania ADA u chorych na MIZS, a jedynie ogólnego profilu bezpieczeństwa leku w porównaniu z innymi immunomodulatorami w chorobach immunologicznych.
<i>Foeldvari 2016 [63]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.
<i>Gartlehner 2008 [64]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania leków biologicznych w leczeniu MIZS. W ramach przeglądu odnaleziono 2 publikacje do badań dotyczących ADA, jednak zostały one opublikowane jedynie jako abstrakty i z powodu problemu z oceną wiarygodności nie zostały włączone do przeglądu
<i>Gartlehner 2009 [65]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący chorych na wMIZS leczonych ADA.
<i>Hawkins 2016 [66]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.
<i>Horneff 2011 [67]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na MIZS.
<i>Horneff 2013 [68]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na MIZS lekami biologicznymi.
<i>Horneff 2015 [69]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na MIZS lekami biologicznymi.
<i>Horneff 2015a [70]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zakażeń związanych z terapią lekami biologicznymi w populacji pediatrycznej.
<i>Ilovite 2008 [71]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na MIZS lekami biologicznymi.
<i>Imrie 2007 [72]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na zapalenie błony naczyniowej oka lekami biologicznymi.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Katsicas 2016 [73]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii młodzieńczych spondyloartropatii lekami biologicznymi.
<i>Kemper 2011 [74]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS.
<i>Kemper 2012 [75]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS.
<i>Klein 2009 [76]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący strategii terapeutycznych w leczeniu chorych na MIZS.
<i>Klein 2013 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych na wMIZS lekami biologicznymi.
<i>LaMattina 2017 [78]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii ADA chorych na zapalenie błony naczyniowej oka.
<i>Lapadula 2014 [79]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii ADA u chorych na MIZS.
<i>Levy-Clarke 2014 [80]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.
<i>McCluggage 2011 [81]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF α u dorosłych i dzieci.
<i>McMahan 2012 [82]</i>	Niewłaściwa metodyka	Skrócony opis wyników przeglądu <i>Kemper 2011</i> .
<i>Mehta 2013 [83]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący metod leczenia zapalenia błony naczyniowej oka w populacji pediatrycznej.
<i>Otten 2013 [84]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS.
<i>Pasadhika 2014 [85]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej oka lekami biologicznymi.
<i>Phatak 2014 [86]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania ADA w leczeniu chorych dzieci z zapaleniem błony naczyniowej oka.
<i>Pilly 2013 [87]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący terapii chorych dzieci z zapaleniem błony naczyniowej oka.
<i>Ramos-Casals 2007 [88]</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny w którym zidentyfikowano 233 przypadki występowania schorzeń autoimmunologicznych wtórnych do zastosowania inhibitorów TNF, sposób prezentacji danych nie umożliwia jednak wyodrębnienia tych dla chorych z MIZS, u których stosowano ADA.
<i>Rifkin 2013 [89]</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Sanclemente 2015</i> [90]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący terapii inhibitorami TNF dzieci chorych na łuszczycę.
<i>Shenoi 2010</i> [91]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS i w terapii zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Simonini 2014</i> [92]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.
<i>Strand 2017</i> [93]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący oceny immunogeniczności terapii biologicznych w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, nie podano informacji na temat chorych na nMIZS lub ERA.
<i>Swart 2013</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący efektów długotrwałego stosowania terapii biologicznych u chorych na MIZS.
<i>Thaler 2012</i> [95]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS.
<i>Toussi 2013</i> [96]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, na podstawie którego można wnioskować jedynie o skuteczności i bezpieczeństwie ADA u chorych na wMIZS i w terapii zapalenia błony naczyniowej oka.
<i>Tragiannidis 2017</i> [97]	Niewłaściwa populacja	Do przeglądu nie włączono badań umożliwiających wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa ADA we wnioskowanej populacji.
<i>Ungar 2011</i> [98]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący chorych na wMIZS.
<i>Ungar 2013</i> [99]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny dotyczący chorych na wMIZS.
<i>Wei 2006</i> [100]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny nie zawierający danych dotyczących terapii ADA chorych na MIZS.

7.3.2. II etap

Tabela 44.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aikawa 2016</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące występowania infekcji <i>Candida</i> u chorych na schorzenia reumatyczne leczonych inhibitorami TNF α . W badaniu uczestniczyło m.in. 64 chorych leczonych ADA. U 36 chorych odnotowano MIZS. Jednakże nieznaną była liczba chorych na MIZS, stosujących ADA.
<i>Alexeeva 2015</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku rosyjskim.
<i>Al-Hemairi 2016</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne zawierające dane dotyczące przebiegu klinicznego MIZS u chorych z Arabii Saudyjskiej. Nie zawiera

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		informacji na temat skuteczności terapii ADA u tych chorych.
<i>Al-Mayouf 2016</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisujące wskazania, w jakich chorzy stosują inhibitory TNF α i oceniające bezpieczeństwo ich stosowania. Nie przedstawiono danych, które umożliwiłyby ocenę terapii ADA u chorych na MIZS.
<i>Anink 2013</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie danych z duńskiego rejestru dotyczące porównania charakterystyk chorych leczonych ADA i ETA, oraz czynników wpływających na wybór określonej terapii.
<i>Baszis 2011</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Charakterystykę chorych i wyniki terapii przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ADA / ETA (etanercept) / INF (infliksymab). Leczeni ADA stanowili 7,6% chorych ogółem (13 chorych). Nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych.
<i>Becker 2017</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono charakterystyki chorych stosujących ADA, tylko chorych ogółem. Ponadto, chorzy byli uprzednio leczeni: mediana 1 (Q1; Q3: 0; 2) lekami niebiologicznymi. Informacje te podano dla ogółu chorych, niezależnie od stosowanej terapii (MTX lub ADA/ETA z/bez MTX) przez co nie można wykluczyć, że chorzy z grupy ADA nie otrzymali żadnego leku przed rozpoczęciem terapii ADA.
<i>Berthelot 2010</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Brak danych na temat liczby chorych leczonych ADA. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ETA i/lub ADA (chorzy leczeni ADA stanowili 12% ogółu). Nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych.
<i>Beukelman 2012</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Badanie oparte na danych z rejestru CARRA dotyczące głównie charakterystyki chorych na MIZS leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych różnymi inhibitorami TNF α (leczeni ADA stanowili 31,6% (378 z 1196) ogółu chorych leczonych inhibitorami TNF α). Nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych.
<i>Biester 2007</i> [110]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone wśród chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS (14 (82,4%) chorych na nMIZS. W badaniu tym podano informacje na temat terapii skojarzonej dla wszystkich chorych łącznie – tylko 7 (41,2%) spośród 17 chorych leczonych było terapią skojarzoną z sDMARDs. Ponadto, w badaniu nie podano informacji tj. średnia/mediana liczby zajętych stawów, ani innych danych, które pozwalałyby stwierdzić, że u chorych na nMIZS występował 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością.
<i>Brabnikova Maresova 2013</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych różnymi inhibitorami TNF α . Nieznana jest liczba chorych leczonych ADA.
<i>Braun-Moscovici 2008</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wzięło udział tylko 2 chorych leczonych ADA.
<i>Bravo-Ljubetic 2013</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Grupa chorych na nMIZS leczonych ADA liczyła jedynie 7 chorych. Pozostałą populację stanowili chorzy na wMIZS. U wszystkich chorych występowało zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS.
<i>Breitbach 2017</i> [114]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS (60 (88,2%) chorych na nMIZS leczonych ADA + MTX). W badaniu nie podano

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		informacji tj. średnia/mediana liczby zajętych stawów, ani innych danych, które pozwalałyby stwierdzić, że u chorych na nMIZS występował 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością.
<i>Brunelli 2016</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono wyników dla całej grupy chorych leczonych ADA. Wyniki zaprezentowano w postaci opisu serii przypadków.
<i>Calzada-Hernandez 2015</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące występowania gruźlicy u chorych dzieci leczonych inhibitorami TNF α . Metodyka badania uniemożliwia przedstawienie wyników dotyczących chorych leczonych wyłącznie ADA. Dodatkowo przedstawiono dane z innych publikacji opisujące pojedyncze przypadki występowania zakażeń grzybiczo-bakteryjnych u chorych leczonych m.in. ADA.
<i>Castiblanco 2016</i> [117]	Niewłaściwa populacja	W badaniu brało udział 14 chorych na MIZS z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Autorzy publikacji nie podali informacji na temat postaci MIZS, która występowała u chorych.
<i>de Moraes 2010</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	U chorych stosowano ADA, ETA lub INF Nie przedstawiono wyników w podziale na rodzaj stosowanych leków, ani populację.
<i>Diaz-Llopis 2012</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział tylko 29,8% chorych na MIZS spośród wszystkich 131 chorych leczonych ADA. Nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych.
<i>Donnithorne 2011</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono wyników dla chorych leczonych ADA, tylko ogółem dla chorych poddanych terapii inhibitorami TNF α .
<i>Favalli 2017</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na MIZS leczonych ADA, tylko łącznie dla chorych niezależnie od choroby stawów u dorosłych i dzieci (w tym 63 (34,6%) chorych na MIZS, leczonych ADA). Ponadto nie podano informacji na temat uprzednio stosowanej przez chorych terapii.
<i>Foeldvari 2015</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie podano informacji na temat uprzednio stosowanej terapii.
<i>Garcia-De-Vicuna 2013</i> [123]	Niewłaściwa populacja	W badaniu brało udział 39 chorych na MIZS z towarzyszącym zapaleniem błony naczyniowej oka. Autorzy publikacji nie podali informacji na temat postaci MIZS, która występowała u chorych.
<i>Henderson 2016</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie danych z rejestru CARRA dotyczące porównania charakterystyk chorych leczonych różnymi inhibitorami TNF α .
<i>Horneff 2012</i> [125]	Niewłaściwy komparator	Badanie przeprowadzone wśród chorych na młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów leczonych ADA. Nie podano informacji na temat terapii skojarzonej z sDMARDs, przez co nie jest znana liczba chorych stosująca ADA/PLC \pm sDMARDs.
<i>Horneff 2016</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Populacja chorych leczonych ADA wynosiła: nMIZS – 85 (36,0%), wMIZS – 151 (64,0%) chorych.
<i>Imagawa 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Grupa chorych na nMIZS leczonych ADA liczyła jedynie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
[127]		1 chorego. Pozostałą populację stanowili chorzy na wMIZS.
<i>Ip 2015</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brał udział tylko 1 chory na MIZS leczony ADA.
<i>Katsicas 2009</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 6 chorych na MIZS leczonych ADA.
<i>Keltsev 2015</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Badanie w języku rosyjskim.
<i>Kingsbury 2014</i> [131]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na wMIZS.
<i>Klotsche 2016</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Populacja chorych leczonych ADA wynosiła: nMIZS – 2 (4,3%), ERA – 15 (32,6%), młodzieńcze ŁZS – 7 (15,2%), nieodróżnicowane MIZS – 1 (2,2%), wMIZS – 21 (45,7%) chorych.
<i>Kotaniemi 2011</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Populacja chorych leczonych ADA wynosiła: nMIZS i wMIZS – po 44 (46,8%), uogólnione MIZS, ERA i młodzieńcze ŁZS – po 2 (2,1%) chorych.
<i>Krishnan 2015</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 2 chorych na MIZS leczonych ADA.
<i>Kvien 2005</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prezentujące dane na temat przepisywanych chorym z norweskiego rejestru leków. Nie przedstawiono wyników leczenia ADA chorych na MIZS.
<i>Lazarevic 2017</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS leczonych ADA, liczącej jedynie 3 chorych na nMIZS oraz 8 chorych na ERA .
<i>Lee 2016</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Dane przedstawiono łącznie dla chorych na MIZS i RZS. Nieznana jest liczba chorych na MIZS leczonych ADA.
<i>Lerman 2013</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Tylko 3 (5,4%) chorych spośród 56 chorych leczonych było ADA.
<i>Lerman 2015</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 5 chorych leczonych ADA.
<i>Lovell 2008</i> [140]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na wMIZS.
<i>Magli 2013</i> [141]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS (15 (71,4%) chorych na nMIZS) leczonych ADA. W badaniu nie podano informacji tj. średnia/mediana liczby zajętych stawów, ani innych danych, które pozwalałyby stwierdzić, że u chorych na nMIZS występował 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością. Ponadto, dane na temat terapii skojarzonej lekami modyfikującymi przebieg choroby podano łącznie dla wszystkich chorych na MIZS – 11 (52,4%) chorych.
<i>Marillet 2009</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne opisujące populację chorych z MIZS i zapaleniem błony naczyniowej oka, tylko 2 chorych stosowało ADA.
<i>McErlane 2013</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Charakterystykę chorych i wyniki przedstawiono ogółem dla chorych stosujących różne leki biologiczne, w tym dla 22% chorych leczonych ADA.
<i>Mourao 2016</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla chorych leczonych różnymi lekami biologicznymi, w tym 12,8% chorych leczonych ADA.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		Nie wyodrębniono wyników dla tej podgrupy chorych.
Otten 2013a [145]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano skuteczność po zastosowaniu kolejnych linii leczenia po ETA. Nie zaprezentowano wyników właściwych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zgodnie z założeniami niniejszej analizy.
Rybar 2008 [146]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brał udział 1 chory na MIZS leczonych ADA.
Schmelting 2014 [147]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Populacja chorych leczonych ADA wynosiła: nMIZS – 96 (33,2%), wMIZS – 118 (40,8%), uogólnione MIZS – 8 (2,7%), ERA - 39 (13,5%), nieodróżnicowane MIZS i młodzieńcze ŁZS – po 14 (4,8%) chorych.
Sen 2012 [148]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS leczonych ADA, liczącej jedynie 4 chorych na nMIZS, 4 chorych na młodzieńcze ŁZS oraz 4 chorych na wMIZS.
Sevcic 2011 [149]	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF α – ADA i ETA u chorych na MIZS. Sposób przedstawienia danych uniemożliwia wyodrębnienie tych dotyczących ADA.
Simonini 2011 [150]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Ponadto, postaci MIZS przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ADA i INF. Nie przedstawiono osobnych danych umożliwiających określenie liczby chorych z daną postacią MIZS leczonych ADA.
Simonini 2013 [151]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie przeprowadzone w populacji chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS, liczącej 14 chorych na nMIZS oraz 3 chorych na wMIZS. W badaniu nie przedstawiono wyników umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ADA w odniesieniu do MIZS. Podane wyniki dotyczące jedynie wpływu ADA na zapalenie błony naczyniowej oka.
Skrabl-Baumgartner 2015 [152]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie, w którym brało udział 23 chorych leczonych ADA. Oceniano związek między stężeniem przeciwciał przeciw ADA a występowaniem braku odpowiedzi na leczenie.
Swidrowska 2015 [153]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 8 chorych na MIZS leczonych ADA.
Tarkiainen 2015 [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Ponadto, postaci MIZS przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ADA, ETA, INF i innymi lekami biologicznymi. Nie przedstawiono osobnych danych umożliwiających określenie liczby chorych z daną postacią MIZS leczonych ADA.
Trachana 2011 [155]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych na różne postaci MIZS. Wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od postaci choroby, co uniemożliwia wyodrębnienie wyników dla danej podgrupy. Populacja chorych leczonych ADA wynosiła: nMIZS – 11 (42,3%), wMIZS – 8 (30,8%), uogólnione MIZS –

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		4 (15,4%), ERA – 2 (7,7%), nieodróżnicowane MIZS – po 1 (3,8%) chorym.
<i>Tynjala 2008 [156]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w populacji chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS leczonych ADA, liczącej jedynie 8 chorych na nMIZS, po 1 chorym na uogólnione MIZS i młodzieńcze ŁZS oraz 10 chorych na wMIZS .
<i>Tynjala 2009 [157]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano czas pozostawania przy danym leczeniu wyrażony jako wskaźnik „przeżycia” leku (ang. <i>drug survival rate</i>). Brak odrębnych wyników dla chorych leczonych ADA.
<i>Vallet 2016 [158]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu podano informację, że chorzy na MIZS stanowili 22% ogółu chorych leczonych ADA lub INF. Nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych na MIZS leczonych ADA.
<i>Walters 2015 [159]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 8 chorych leczonych ADA, 1 chory leczony ETA, a następnie ADA oraz 1 chory leczony ADA, a następnie certolizumabem.
<i>Walters 2016 [160]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu brało udział 7 chorych na MIZS leczonych ADA, 1 chory leczony ETA, a następnie ADA oraz 1 chory leczony ADA, a następnie certolizumabem. Ocenie podlegało stężenie cytokin w osoczu.
<i>Windschall 2016 [161]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ETA (N=74 chorych) względem ADA (N=11 chorych). Dane dotyczące poprzedniego leczenia przedstawiono dla chorych ogółem (92% chorych stosowało wcześniej MTX). Ze względu na dużą różnicę w liczebności populacji w grupach, niemożliwe było wyciągnięcie wiarygodnych wniosków na temat uprzedniej terapii w grupie stosującej ADA.
<i>Zannin 2013 [162]</i>	Niewłaściwa populacja	Rejestr, zawierający dane dla chorych na zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu nMIZS leczonych ADA (43 chorych) oraz INF. W badaniu nie podano informacji tj. średnia/mediana liczby zajętych stawów, ani innych danych, które pozwalałyby stwierdzić, że u chorych na nMIZS występował 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością. Ponadto, dane na temat terapii skojarzonej sDMARDs podano łącznie dla grupy stosującej ADA i INF (81,4% chorych).

7.4. Skale oceny jakości badań

Tabela 45.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 46.
Skala AMSTAR

Pytanie		Publikacja
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i	Tak

Pytanie		Publikacja
	wykluczonych?	Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

- ⊗ <5 punktów - przegląd o niskiej jakości;
- ⊗ ≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;
- ⊗ ≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

Tabela 47.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 48.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 49.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 50.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.5. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 51.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT / NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –										

Tabela 52.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 53
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Interwencja	
			n (%)	N
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –				

Tabela 54.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	Interwencja	
			Zmiana względem wartości początkowej (SD)	IS
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –				

7.6. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi

w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 55.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3.4.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.9-3.15.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.3.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.2.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.2.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.2.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.2.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.2.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.2.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.2.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.2.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9-3.15.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.	Tak, rozdział 3.17.

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	27
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	31
Tabela 3. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	39
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	45
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Burgos Vargas 2015</i> oraz <i>SYCAMORE 2017</i>	51
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>Burgos-Vargas 2015</i> oraz <i>SYCAMORE 2017</i> wg zaleceń Cochrane	64
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	67
Tabela 8. Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30) na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	72
Tabela 9. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	73
Tabela 10. Zmiana względem wartości początkowych wyniku dotyczącego oceny aktywności choroby w skali BASDAI na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	74
Tabela 11. Liczba chorych, u których odnotowano 50% poprawę w zakresie aktywności choroby według kryteriów BASDAI na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	75
Tabela 12. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	75

Tabela 13. Zmiana względem wartości początkowych odnośnie parametrów dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	76
Tabela 14. Zmiana liczby palców objętych stanem zapalnym względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>.....	77
Tabela 15. Zmiana względem wartości początkowych w parametrach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>.....	77
Tabela 16. Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do AJC – analiza w podgrupach na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>.....	86
Tabela 17. Zmiany względem wartości początkowych w odniesieniu do parametrów dotyczących kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30) na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	89
Tabela 18. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	90
Tabela 19. Liczba chorych, u których odnotowano 50% poprawę w zakresie aktywności choroby skali BASDAI na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa).....	92
Tabela 20. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	93
Tabela 21. Liczba chorych bez obrzękniętych/tkliwych stawów na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	94
Tabela 22. Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby obrzękniętych/tkliwych stawów na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa).....	95

Tabela 23. Zmiana względem wartości początkowych odnośnie parametrów dotyczących oceny przyczepów ścięgniastych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	95
Tabela 24. Liczba chorych bez przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa).....	97
Tabela 25. Czas trwania terapii ADA potrzebny do uzyskania całkowitej redukcji liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	97
Tabela 26. Zmiana liczby palców objętych stanem zapalnym względem wartości początkowych na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	98
Tabela 27. Zmiana względem wartości początkowych w parametrach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	98
Tabela 28. Częstość przerywania leczenia objawowego na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> (analiza długookresowa)	99
Tabela 29. Częstość nasilenia się objawów zapalenia stawów na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>.....	112
Tabela 30. Liczba chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>.....	112
Tabela 31. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>.....	114
Tabela 32. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>.....	115
Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>	120
Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>.....	130

Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>SYCAMORE 2017</i>	133
Tabela 36. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Humira®	158
Tabela 37. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych adalimumabem.....	164
Tabela 38. Parametry dla modelu łącznego (danych longitudinalnych i danych przeżycia) w badaniu <i>SYCAMORE 2017</i>	183
Tabela 39 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ADA w populacji docelowej	186
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	187
Tabela 41. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	188
Tabela 42. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Shepherd 2016</i> w skali AMSTAR ..	189
Tabela 43. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	200
Tabela 44. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	203
Tabela 45. Kryteria Cook.....	209
Tabela 46. Skala AMSTAR.....	209
Tabela 47. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	211
Tabela 48. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	211
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	212
Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	213
Tabela 51. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	215

Tabela 52. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	215
Tabela 53 Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych – badania jednoramienne	215
Tabela 54. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych – badania jednoramienne.....	215
Tabela 55. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....</i>	216

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I29

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II36

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac_150_DUO.pdf (data dostępu: 05.01.2018 r.)
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
4. Consolaro A., Bracciolini G., Ruperto N. i in., *Remission, Minimal Disease Activity, and Acceptable Symptom State in Juvenile Idiopathic Arthritis*, *Arthritis & Rheumatism* 2012, 64 (7): 2366-2374
5. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126 (5): 376-380
6. da Costa I. P., Bortoluzzo A. B., Goncalves C. R. i in., *Evaluation of performance of BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) in a Brazilian cohort of 1492 patients with spondyloarthritis: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis (RBE)*, *Rev Bras Reumatol.* 2015, 55 (1): 48-54
7. Dempster H., Porepa M., Young N., Feldman B. M., *The Clinical Meaning of Functional Outcome Scores in Children With Juvenile Arthritis*, *Arthritis & Rheumatism* 2001, 44 (8): 1768-1774
8. Dworkin R. H., Turk D. C., Wyrwich K. W., i in., *Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations*, *The Journal of Pain* 2008, 9 (2): 105-121
9. ██████████ *Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017 r.
10. European Medicines Agency (EMA), *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2, London 2016

11. European Medicines Agency (EMA), *Humira, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, EMA/655738/2017*, London 2017
12. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report, Humira, EMA/CHMP/505087/2017*, London 2017
13. Giannini E. H., Ruperto N., Ravelli A. i in., *Preliminary Definition of Improvement in Juvenile Arthritis*, *Arthritis & Rheumatism* 1997, 40 (7): 1202-1209
14. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
15. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 05.01.2018 r.)
16. Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
17. Maksymowych W. P., Mallon C., Morrow S. i in., *Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index*, *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 948-953
18. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, *PLoS Med* 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
19. Moorthy L. N., Peterson M. G.E., Harrison M. J. i in., *Physical function assessment tools in pediatric rheumatology*, *Pediatric Rheumatology* 2008, 6 (9): 1-11
20. Osterhaus J. and Purcaru O., *Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis*, *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16 (164): 1-16
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

22. Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tłustochowicz M., Tłustochowicz W., *Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych)*, Reumatologia 2013, 51 (4): 259-264
23. Rutkowska-Sak L., Słowińska I., Żuber Z., *Młodzieńcze spondyloartropatie*, Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2010, 56 (1): 29-33
24. Rutkowska Sak L., Wiland P., *Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*, Reumatologia News 2014, 3-4: 127-140
25. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013-1020
26. Sokalska-Jurkiewicz M., *Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii*, Przegląd Reumatologiczny 2008, 5 (23): 6-7
27. Stoll M. L., Cron R. Q., *Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care*, Pediatric Rheumatology 2014, 12 (13): 1-10
28. Viswanath V., Myles A., Dayal R. Aggarwal A., *Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-3 Correlate with Disease Activity in the Enthesitis-related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis*, The Journal of Rheumatology 2011, 38 (11): 2482-2487
29. Żuber Z., Rutkowska-Sak L., Postępski J. i in., *„Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego*, Reumatologia 2011, 49 (1): 10-15

Badania włączone do analizy – I etap:

30. Shepherd J., Cooper K., Harris P. i in., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2016, 20 (34): 1-254

Badania włączone do analizy – II etap:

31. Baza ClinicalTrials, *A Study of the Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Subjects With Enthesitis Related Arthritis (NCT01166282)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166282> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
32. Baza EU Clinical Trials Register, *Randomised Control Trial of the Clinical Effectiveness, Safety and Cost Effectiveness of Adalimumab in Combination with Methotrexate for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis (2010-021141-41)*, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021141-41/GB> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
33. Burgos-Vargas R., Tse S. M. L., Horneff G. i in., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis*, *Arthritis Care & Research* 2015, 67 (11): 1503-1512
34. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Humira (EMA/645130/2016)*, London 2016
35. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *CHMP extension of indication variation assessment report. Humira (EMA/562197/2014)*, London 2014
36. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), *Assessment report. Humira (EMA/CHMP/505087/2017)*, London 2017
37. Ramanan A. V., Dick A. D., Jones A. P. i in., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*, *The New England Journal of Medicine* 2017, 376: 1637-1646
38. Ramanan A. V., Dick A. D., Benton D. i in., *A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial)*, *Trials* 2014, 15 (14): 1-13

Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa

39. AbbVie, *Periodic Safety Update Report (PSUR) for: Adalimumab, Reporting Interval: 01 January 2015 through 31 December 2015*, 1-4
40. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
41. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, *adalimumab*, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>, (data dostępu 05.01.2018 r.)

-
42. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Humira®, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>, (data dostępu 05.01.2018 r.)
43. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Humira® 40 MG/0.8 ML Solution for Injection for Paediatric Use, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>, (data dostępu 05.01.2018 r.)
44. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the PRAC meeting on 08-11 February 2016, EMA/PRAC/251925/2016*, Londyn 2016
45. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the PRAC meeting on 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016*, Londyn 2016
46. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 26-29 September 2016, EMA/PRAC/123588/2017*, Londyn 2016
47. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 5-8 October 2015, EMA/PRAC/725044/2015*, Londyn 2015
48. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Final Minutes of the meeting on 7-10 April 2014, EMA/315293/2014*, Londyn 2014
49. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 8-11 April 2013, EMA/PRAC/332071/2013 Corr.*, Londyn 2013
50. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the 10-13 June 2013 meeting, EMA/PRAC/430682/2013*, Londyn 2013
51. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *PRAC minutes of the meeting on 7-10 October 2013, EMA/PRAC/708968/2013 Corr.*, Londyn 2013
52. European Medicines Agency, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 4-7 November 2013, EMA/PRAC/729184/2013*, Londyn 2013
-

53. Food and Drug Administration, *Humira® (adalimumab), Highlights of Prescribing Information* (Reference ID: 4087929), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125057s401lbl.pdf (data dostępu: 05.01.2018 r.)

54. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Doniesienia o chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym u pacjentów leczonym produktem Humira® (adalimumab)*, Warszawa 2012

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

55. Abusamra K., Sahawneh H. i Foster C. S., *The role of biologic response modifiers in the management of Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis: a review*, Expert Review of Ophthalmology 2016, 11 (2): 155-163

56. Amariljo G., Tarp S., Foeldvari I. i in., *Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2016, 46 (3): 312-318

57. Amin R. M., Misserocchi E., Thorne J. E. i in., *Treatment Options for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) Associated Uveitis*, Ocular Immunology and Inflammation 2016, 24 (1): 81-90;

58. Balevic S. J. i Rabinovich C. E., *Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis*, Drug Design, Development and Therapy 2016, 10: 2997-3003

59. Burmester G. R., Mease P., Dijkmans B. A. C. i in., *Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases*, Ann Rheum Dis 2009, 68: 1863-1869

60. Burmester G. R., Panaccione R., Gordon K. B. i in., *Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease*, Ann Rheum Dis 2013, 72: 517-524

61. Desai S. B. i Furst D. E., *Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy*, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2006; 20 (4): 757-790

62. Desai R. J., Thaler K. J., Mahlknecht P. i in., *Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review*. Arthritis Care & Research 2016, 68 (8): 1078-1088

63. Foeldvari I., *Managing uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis*, Expert Opinion on Orphan Drugs 2016, 4 (7): 741-745

-
64. Gartlehner G., Hansen R. A., Jonas B. L. i in., *Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence*, Clin Rheumatol 2008, 27: 67-76
 65. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L. C. i in., *Drug Class Review. Targeted Immune Modulators. Final Report Update 2*, Oregon Health & Science University 2009: 1-210
 66. Hawkins M. J., Dick, A. D., Lee R. J. W. i in., *Managing Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis*, Survey of Ophthalmology 2016, 61 (2): 197-210
 67. Horneff G., *Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis*, Int. J. Clin. Rheumatol 2011, 6 (3): 305-323
 68. Horneff G., *Update on biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis*, Expert Opin. Biol. Ther. 2013, 13 (3): 361-376
 69. Horneff G., *Safety of biologic therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, Expert Opin. Drug Saf. 2015, 14 (7): 1111-1126
 70. Horneff G., *Biologic-Associated Infections in Pediatric Rheumatology*, Curr Rheumatol Rep 2015, 17 (66): 1-10
 71. Ilowite N. T., *Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis*, Current Opinion in Rheumatology 2008, 20: 613-618
 72. Imrie F. R., Dick A. D., *Biologics in the treatment of uveitis*, Curr Opin Ophthalmol 2007, 18: 481-486
 73. Katsicas M. M. i Russo R. A. G., *Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies*, Pediatric Rheumatology 2016, 14 (17): 1-8
 74. Kemper A. R., Coeytaux R., Sanders G. D. i in., *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)*, Report No.: 11-EHC039-EF, Comparative Effectiveness Review 2011, 28: 1-313
 75. Kemper A. R., Van Mater H. A., Coeytaux R. R. i in., *Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis*, BMC Pediatrics 2012, 12 (29): 1-10
 76. Klein A. i Horneff G., *Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis*, Expert Opin. Pharmacother 2009, 10 (18): 3049-3060
 77. Klein A. i Horneff G., *Long-term experience with biologic therapies for the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis*, Clin. Invest 2013, 3 (5): 493-504
 78. LaMattina K. C. i Goldstein D. A., *Adalimumab for the treatment of uveitis*, Expert Review of Clinical Immunology 2017, 13 (3): 181-188
-

-
79. Lapadula G., Marchesoni A., Armuzzi A. i in., *Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases*, International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2014, 27 (1): 33-48
 80. Levy-Clarke G., Jabs D. A., Read R. W. i in., *Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders*, Ophthalmology 2014, 121 (3): 785-796
 81. McCluggage L. K., *Safety of TNF inhibitors in adolescents and children*, Adolescent Health, Medicine and Therapeutics 2011, 2: 1-8
 82. McMahan R., Balfe L. M., Greene L., *Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis*, Journal of Managed Care Pharmacy 2012, 18 (1b): 1-16
 83. Mehta P. J., Alexander J. L. i Sen H. N., *Pediatric uveitis: new and future treatment*, Curr Opin Ophthalmol 2013, 24: 453-462
 84. Otten M. H., Anink J., Spronk S., van Suijlekom-Smit L. W. A., *Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons*, Ann Rheum Dis 2013, 72: 1806-1812
 85. Pasadhika S., Rosenbaum J. T., *Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis*, Biologics: Targets and Therapy 2014, 8: 67-81
 86. Phatak S., Agrawal R. i Pavesio C., *Adalimumab: viable treatment option for pediatric refractory uveitis?*, Expert Rev. Ophthalmol 2014, 9 (3), 175-184
 87. Pilly B., Heath G., Tschuor P. i in., *Overview and recent developments in the medical management of paediatric uveitis*, Expert Opin. Pharmacother. 2013, 14 (13): 1787-1795
 88. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Muñoz S. i in., *Autoimmune Diseases Induced by TNF-Targeted Therapies*, Medicine 2007, 86: 242-251
 89. Rifkin L. M., Birnbaum A. D. i Goldstein D. A., *TNF Inhibition for Ophthalmic Indications: Current Status and Outlook*, BioDrugs 2013, 27: 347-357
 90. Sanclemente G., Murphy R., Contreras J. i in., *Anti-TNF agents for paediatric psoriasis (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 11: 1-42
 91. Shenoi S. i Wallace C. A., *Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis. An Evidence-Based Review*, Pediatr Drugs 2010, 12 (6): 367-377
 92. Simonini G., Katie D., Cimaz R. i in., *Does switching anti-TNFα biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: The evidence from a systematic review and meta-analysis approach*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014, 44: 39-46
-

-
93. Strand V., Balsa A., Al-Saleh J. i in., *Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review*, *BioDrugs* 2017: 1-18 (Epub ahead of print)
 94. Swart J. F., de Roock S. i Wulfraat N. M., *What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis?*, *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15 (213) 1-15
 95. Thaler K. J., Gartlehner G., Kien Ch. i in., *Drug Class Review, Targeted Immune Modulators, Final Update 3 Report*, Oregon Health & Science University 2012: 1-195
 96. Toussi S. S., Pan N., Walters H. M., Walsh T. J., *Infections in Children and Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors: Systematic Review of the Literature*, *Clinical Infectious Diseases* 2013, 57 (9): 1318-1330
 97. Tragiannidis A., Kyriakidis I. i Zündor I., Groll A. H., *Invasive fungal infections in pediatric patients treated with tumor necrosis alpha (TNF- α) inhibitors*, *Mycoses* 2017, 60: 222-229
 98. Ungar W. J., Costa V., Hanhock-Howard R. i in., *Cost-Effectiveness of Biologics in Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Unresponsive to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, *Arthritis Care & Research* 2011, 63 (1): 111-119
 99. Ungar W. J., Costa V., Burnett H. F. i in. *The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review*, *Semin Arthritis Rheum* 2013, 42: 597-618
 100. Wei J. Ch.-Ch., Lan J.-L., Chen D.-Y. i in., *Experience of antitumor necrosis factor- α therapies in Taiwan*, *Journal of Rheumatology* 2006, 9: 161-164

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

101. Aikawa N. E., Rosa D. T. A., Del Negro G. M. B. i in., *Systemic and localized infection by Candida species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy*, *Rev Bras Reumatol* 2016, 56 (6): 478-482
 102. Alexeeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I. i in. *Efficacy and Safety of Adalimumab Long-Term Administration with Immunosuppressants at Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations*, *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics* 2015, 14 (4): 464-476
 103. Al-Hemairi M. H., Albokhari S. M. i Muzaffer M. A., *The Pattern of Juvenile Idiopathic Arthritis in a Single Tertiary Center in Saudi Arabia*, *International Journal of Inflammation* 2016, 7802957: 1-8
-

-
104. Al-Mayouf S. M., Alenazi A. i Aljasser H., *Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety*, International Journal of Rheumatic Diseases 2016, 19: 600-605
105. Anink J., Otten M. H., Gorter S. L. i in., *Treatment choices of paediatric rheumatologists for juvenile idiopathic arthritis: etanercept or adalimumab?*, Rheumatology 2013, 52: 1674-1679
106. Baszis K., Garbutt J., Toib D. i in., *Clinical Outcomes After Withdrawal of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Twelve-Year Experience*, Arthritis & Rheumatism 2011, 63 (10): 3163-3168
107. Becker I., Horneff G., *Risk of Serious Infection in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Associated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Disease Activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry*, Arthritis Care & Research 2017, 69 (4): 552-560
108. Berthelot J.-M., Benoist-Gérard S., Benoît le Goff B. i in., *Outcome and safety of TNF antagonist therapy in 475 consecutive outpatients (with rheumatoid arthritis or spondyloarthropathies) treated by a single physician according to their eligibility for clinical trials*, Joint Bone Spine 2010, 77: 564-569
109. Beukelman T., Ringold S., Davis T. E. i in., *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug Use in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-Sectional Analysis of the CARRA Registry*, J Rheumatol 2012, 39 (9): 1867-1874
110. Biester S., Deuter C., Michels H. i in., *Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood*, Br J Ophthalmol 2007, 91: 319-324
111. Brabnikova Maresova K., Jarosova K., Pavelka K., Stepan J. J., *Bone status in adults with early-onset juvenile idiopathic arthritis following 1-year anti-TNF α therapy and discontinuation of glucocorticoids*, Rheumatol Int 2013, 33: 2001-2007
112. Braun-Moscovici Y., Markovits D., Rozin A. i in., *Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: 6 Year Experience of a Single Center in Northern Israel and Possible Impact of Health Policy on Results*, IMAJ 2008, 10: 277-281
113. Bravo-Ljubetic L., Peralta-Calvo J., Noval S. i in., *Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis*, Journal of AAPOS 2013, 17 (5): 456-459
114. Breitbach M., Tappeiner C., Bohm M. R. R. i in., *Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2017, 255: 171-177
-

-
115. Brunelli J. B., Bonfiglioli K. R., Silva C. A. i in., *Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country*, Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition) 2016: 1-5
116. Calzada-Hernandez J., Anton-Lopez J., Bou-Torrent R. i in., *Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study*, Pediatric Rheumatology 2015, 13 (54): 1-6
117. Castiblanco C., Meese H., Foster C. S., *Treatment of pediatric uveitis with adalimumab: the MERSI experience*, Journal of AAPOS 2016, 20 (2): 145-147
118. de Moraes J. C. B., Aikawa N. E., de Medeiros Ribeiro A. C. i in., *Immediate complications of 3,555 injections of anti-TNF α* , Bras J Rheumatol 2010, 50 (2): 165-175
119. Diaz-Llopis M., Salom D., Garcia-de-Vicuna C. i in., *Treatment of Refractory Uveitis with Adalimumab: A Prospective Multicenter Study of 131 Patients*, Ophthalmology 2012, 119: 1575-1581
120. Donnithorne K. J., Cron R. Q. i Beukelman T., *Attainment of Inactive Disease Status Following Initiation of TNF- α Inhibitor Therapy in a Heterogeneous Cohort of Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Enthesitis Related Arthritis Predicts Persistent Active Disease*, J Rheumatol 2011, 38 (12): 2675-2681
121. Favalli E. G., Pontikaki I., Becciolini A. i in., *Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and difference*, Clin Rheumatol 2017, 36 (8): 1747-1755
122. Foeldvari I., Becker I., Horneff G., *Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry*, Arthritis Care & Research 2015, 67 (11): 1529-1535
123. Garcia-De-Vicuna C. G., Diaz-Llopis M., Salom D. i in., *Usefulness of Adalimumab in the Treatment of Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis*. Mediators of Inflammation 2013, 560632: 1-6
124. Henderson L. A., Zurakowski D., Angeles-Han S. T. i in., *Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry*, Pediatric Rheumatology 2016, 14 (9): 1-10
125. Horneff G., Fitter S., Foeldvari I. i in., *Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement*, Arthritis Research & Therapy 2012, 14 (R230): 1-12
126. Horneff G., Klein A., Klotsche J. i in., *Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with*
-

-
- etanercept, adalimumab or tocilizumab*, *Arthritis Research & Therapy* 2016, 18 (272): 1-12
127. Imagawa T., Takei S., Umebayashi H. i in., *Efficacy, pharmacokinetics, and safety of Adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan*, *Clin Rheumatol* 2012, 31: 1713-1721
128. Ip K., Hartley L., Solanki K. i in., *Retention on anti-tumour necrosis factor therapy: the Waikato experience*, *New Zealand Medical Journal* 2015, 128 (1415): 34-40
129. Katsicas M. M., Russo R. A. G., *Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab*, *Clin Rheumatol* 2009, 28: 985-988
130. Keltsev V. A., Grebyonkina L. I., Moiseeva Y. D., *The efficacy of combination therapy by adalimumab with methotrexate and of monotherapy by methotrexate for children suffering from polyarticular Juvenile idiopathic Arthritis*, *Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics* 2015, 14 (6): 674-680
131. Kingsbury D. J., Bader-Meunier B., Patel G. i in., *Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of Adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years*, *Clin Rheumatol* 2014, 33: 1433-1441
132. Klotsche J., Niewerth M., Haas J.-P. i in., *Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)*, *Ann Rheum Dis* 2016, 75: 855-861
133. Kotaniemi K., Saila H., Kautiainen H., *Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis*, *Clinical Ophthalmology* 2011, 5: 1425-1429
134. Krishnan A., Stobaugh D. J., Deepak P., *Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis*, *Rheumatol Int* 2015, 35: 661-668
135. Kvien T. K., Heiberg M. S., Lie E. i in., *A Norwegian DMARD register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases*, *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23 (39): 188-194
136. Lazarevic D., Nikolic I., Ratkovic-Jankovic M., Vojinovic J., *Outcome of Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis in Two Disease Subtypes*, *Arch Rheumatol* 2017, 32 (1): 26-31
137. Lee W.-J., Briars L., Lee T. A. i in., *Use of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors in Children and Young Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis or Rheumatoid Arthritis*, *Pharmacotherapy* 2016, 36 (12): 1201-1209
-

-
138. Lerman M. A., Burnham J. M., Chang P. Y. i in., *Response of Pediatric Uveitis to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors*, J Rheumatol 2013, 40 (8): 1394-1403
139. Lerman M. A., Lewen M. D., Kempen J. H., Mills M. D., *Uveitis Reactivation in Children Treated with Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors*, Am J Ophthalmol 2015, 160 (1): 193-200
140. Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S. i in., *Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis*, N Engl J Med 2008, 359: 810-820
141. Magli A., Forte R., Navarro P. i in., *Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis*, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013, 251: 1601-1606
142. Marvillet I., Terrada C., Quartier P. i in., *Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis*, Joint Bone Spine 2009, 76: 383-388
143. McErlane F., Foster H. E., Davies R. i in. *Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register*, Rheumatology 2013, 52: 1905-1913
144. Mourao A. F., Santos M. J., Melo Gomes J. A. i in., *Effectiveness and long-term retention of anti-tumour necrosis factor treatment in juvenile and adult patients with juvenile idiopathic arthritis: data from Reuma.pt*, Rheumatology 2016, 55: 697-703
145. Otten M. H., Prince F. H. M., Anink J. i in., *Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register*, Ann Rheum Dis 2013, 72: 721-727
146. Rybar I., Rozborilova E., Zenova E. i in., *The effectiveness for prevention of tuberculosis in patient with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors*, Bratisl lek Listy 2008, 109 (4): 164-167
147. Schmeling H., Minden K., Foeldvari I. i in., *Efficacy and Safety of Adalimumab as the First and Second Biologic Agent in Juvenile Idiopathic Arthritis*, Arthritis & Rheumatology 2014, 66 (9): 2580-2589
148. Sen E.S., Sharma S., Hinchclif A. i in., *Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease – a case cohort interventional study*, Rheumatology 2012, 51: 2199-2203
149. Sevcic K., Orban I., Brodszky V. i in., *Experiences with tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry*, Rheumatology 2011; 50: 1337-1340
-

-
150. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. i in., *Prevention of Flare Recurrences in Childhood Refractory Chronic Uveitis: An Open-Label Comparative Study of Adalimumab Versus Infliximab*, Arthritis Care & Research 2011, 63 (4): 612-618
 151. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. i in., *Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis*, Pediatric Rheumatology 2013, 11 (16): 1-7
 152. Skrabl-Baumgartner A., Erwa W., Muntean W., Jahnel J., *Anti-adalimumab antibodies in juvenile idiopathic arthritis: frequent association with loss of response*, Scand J Rheumatol 2015, 44: 359-362
 153. Świdrowska J., Zygmunt A., Biernacka-Zielińska M. i in., *Influence of biologic therapy on growth in children with chronic inflammatory connective tissue diseases*, Reumatologia 2015, 53 (1): 14-20
 154. Tarkiainen M., Tynjala P., Vahasalo P., Lahdenne P., *Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting*, Rheumatology 2015, 54: 1170-1176
 155. Trachana M., Pratsidou-Gertsis P., Pardalos G. i in., *Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis*, Scand J Rheumatol 2011, 40: 101-107
 156. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. i in., *Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis*, Rheumatology 2008, 47: 339-344
 157. Tynjala P., Vahasalo P., Honkanen V., Lahdenne P., *Drug survival of the first and second course of antitumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis*, Ann Rheum 2009, 68: 552-557
 158. Vallet H., Seve P., Biard L. i in., *Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis*, Arthritis & Rheumatology 2016, 68 (6): 1522-1530
 159. Walters H. M., Pan N., Lehman T. J. A. i in., *A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors*, Clin Rheumatol 2015, 34 (3): 457-464
 160. Walters, H. M., Pan N., Lehman T. J. A. i in., *The impact of disease activity and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy on cytokine levels in juvenile idiopathic arthritis*, Clinical and Experimental Immunology 2016, 184: 308-331
 161. Windschall D., Horneff G., *Safety and efficacy of etanercept and adalimumab in children aged 2 to 4 years with juvenile idiopathic arthritis*, Clin Rheumatol 2016, 35: 2925-2931
-

-
162. Zannin M. E., Birolo C., Gerloni V. M. i in., *Safety and Efficacy of Infliximab and Adalimumab for Refractory Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 1-year Followup Data from the Italian Registry*, J Rheumatol 2013, 40 (1): 74-79
-