

# Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza kliniczna

Warszawa, 2017

## **Autorzy**

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

## **Wkład pracy**

[REDACTED] – wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków

[REDACTED] – krytyczna ocena badań, ekstrakcji danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków

[REDACTED] – wyszukiwanie i selekcja badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy danych

[REDACTED] – wyszukiwanie i selekcja badań

[REDACTED] – kontrola wszystkich etapów

## **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

## **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/ fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

## **Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51,

00-867 Warszawa

tel. +48 22 549 51 00

fax. +48 22 549 51 01

e-mail: [msdpolska@merck.com](mailto:msdpolska@merck.com)

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>16</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>17</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	17
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.4 Metoda oceny wiarygodności i użyteczności badań .....	19
3.5 Metody syntezy danych .....	20
3.6 Metoda porównania pośredniego .....	21
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>22</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	22
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	25
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	32
4.2.3 Opis populacji .....	36
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	44
4.2.4.1 Opis kryteriów, skal i kwestionariuszy użytych w badaniach.....	48
4.2.5 Heterogeniczność badań.....	49
4.2.5.1 Heterogeniczność konstrukcji badań .....	49
4.2.5.2 Heterogeniczność konstrukcji faz II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) 53	
4.2.5.3 Heterogeniczność populacji .....	55
4.2.5.4 Podsumowanie analizy heterogeniczności badań.....	56
4.2.6 Ocena skuteczności.....	62
4.2.6.1 Faza I (wstępna): aktywne leczenie wszystkich pacjentów.....	62
4.2.6.1.1 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi) .....	63
4.2.6.1.2 prawa według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR (ACR Pedi) .....	67
4.2.6.1.3 Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS.....	74
4.2.6.2 Faza II: randomizowane odstawienie leczenia aktywnego .....	76
4.2.6.2.1 Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby.....	76
4.2.6.2.2 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi) .....	78
4.2.6.2.3 Odsetek pacjentów z remisją MIZS .....	83
4.2.6.3 Faza III (przedłużona): aktywne leczenie wszystkich pacjentów.....	84
4.2.6.3.1 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi) .....	84

4.2.6.3.2	Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS.....	88
4.2.6.3.3	Odsetek pacjentów z remisją MIZS .....	88
4.2.6.3.4	Wskaźnik aktywności MIZS (JADAS71-ESR) .....	89
4.2.7	Bezpieczeństwo .....	90
4.2.7.1	Faza wstępna .....	90
4.2.7.1.1	Golimumab .....	90
4.2.7.1.2	Adalimumab .....	91
4.2.7.1.3	Etanercept .....	91
4.2.7.1.4	Tocilizumab .....	92
4.2.7.1.5	Zestawienie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów .....	93
4.2.7.2	Faza randomizowana .....	94
4.2.7.2.1	Golimumab .....	94
4.2.7.2.2	Adalimumab .....	98
4.2.7.2.3	Etanercept .....	99
4.2.7.2.4	Tocilizumab .....	100
4.2.7.2.5	Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów .....	101
4.2.7.3	Faza przedłużona .....	103
4.2.7.3.1	Golimumab .....	103
4.2.7.3.2	Etanercept .....	104
4.2.7.3.3	Adalimumab i Tocilizumab .....	105
4.2.7.3.4	Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu z faz przedłużonych.....	105
4.2.7.4	Cały okres trwania badania.....	105
4.2.7.4.1	Golimumab .....	105
4.2.7.4.2	Adalimumab .....	106
4.2.7.4.3	Etanercept i tocilizumab .....	107
4.2.7.4.4	Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania	107
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>111</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	111
6.2	Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych .....	112
6.2.1	Heterogeniczność badań.....	112
6.2.2	Ocena skuteczności klinicznej .....	114
6.2.2.1	Faza wstępna .....	114
6.2.2.2	Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego.....	114
6.2.2.3	Faza przedłużona .....	115
6.2.3	Ocena bezpieczeństwa.....	116
6.2.3.1	Faza wstępna .....	116
6.2.3.2	Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego.....	116
6.2.3.3	Faza przedłużona .....	117

6.2.3.4	Cały okres trwania badania .....	117
6.3	Wyniki innych analiz .....	118
6.3.1	Informacje na temat bezpieczeństwa produktu Simponi® pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	118
<b>7</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>124</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>125</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie MEDLINE (PubMed). .....	125
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie EMBASE.....	126
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie Cochrane.....	127
8.4	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).....	129
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	132
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	133
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	134
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia .....	135
8.9	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	136
8.10	Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane.....	137
8.11	Wzór kwestionariusza CHAQ .....	139
8.12	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	142
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>143</b>
	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>147</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>150</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ACR</b>	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>ACR Pe di</b>	Wskaźnik poprawy choroby w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; obecnie nazywany JIA ACR (ang. <i>American College of Rheumatology Pediatric</i> )
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>ADA+MTX</b>	Grupa z leczeniem skojarzonym adalimumabem i metotreksatem
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CHAQ</b>	Kwestionariusz oceny zdrowia dzieci (ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GOL</b>	Golimumab
<b>GOL+MTX</b>	Grupa z leczeniem skojarzonym golimumabem i metotreksatem
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>JADAS</b>	Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i> )
<b>JIA ACR</b>	Wskaźnik poprawy w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; dawniej nazywany ACR Pedi (ang. <i>Juvenile Idiopathic Arthritis American College of Rheumatology</i> )
<b>MZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	Liczba pacjentów w grupie
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>pc</b>	Powierzchnia ciała
<b>PICOS</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>PLA</b>	Placebo
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RF</b>	Czynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i> )
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
<b>TOC</b>	Tocilizumab
<b>TOC+MTX</b>	Grupa z leczeniem skojarzonym tocilizumabem i metotreksatem
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>wMIZS</b>	Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

# STRESZCZENIE

## Tło kliniczne

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MZS (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA) obejmuje różne formy zapalenia stawów o nieznaną przyczynę, które rozpoczynają się przed 16 rokiem życia i trwają co najmniej sześć tygodni. Zapalenie wielostawowe charakteryzuje się tym, że obejmuje co najmniej pięć stawów w ciągu pierwszych sześciu miesięcy choroby.

Występowanie MZS na świecie jest bardzo zróżnicowane. Według różnych badań zapadalność waha się od 0,83 do 23 na 100 000 dzieci, a chorobowość od 3,8 do nawet 400 na 100 000 dzieci. W Polsce zapadalność na MZS wynosi 5-6,5 na 100 000 dzieci, natomiast chorobowość w 2010 roku wyniosła 50/100 000 osób poniżej 24. r.ż.

Golimumab (Simponi®) to ludzkie przeciwciało monoklonalne z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa. Golimumab tworzy kompleksy z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu alfa dzięki czemu zmniejsza jego stężenie i ogranicza działanie.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w bazach danych MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Ponadto powyższe bazy danych przeszukano także pod kątem badań pierwotnych komparatorów. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej poszukiwano również badań obserwacyjnych. Jakość badań randomizowanych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu kryteriów oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego opisanych w *Cochrane Handbook* oraz skali Jadad.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny opisujący bezpieczeństwo inhibitorów TNF $\alpha$  u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów stosujących golimumab włączonych do tego badania, brakuje porównania wyników pacjentów stosujących golimumab z pacjentami stosującymi inne inhibitory TNF $\alpha$ .



## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne typu *withdrawal trial* (czyli z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo (GO-KIDS). Badanie GO-KIDS było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną, podwójnie zaślepioną. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego i uzyskało maksymalną punktację w skali Jadad.

Badanie GO-KIDS miało konstrukcję typu *withdrawal trial*, która polegała na tym, że po fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci przez 16 tygodni otrzymywali golimumab (w skojarzeniu z metotreksatem) osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenie (JIA ACR30) były następnie randomizowane do kontynuowania lub zaprzestania leczenia aktywnego (grupa GOL+MTX i grupa PLA+MTX). Po zakończeniu fazy randomizowanej pacjenci z grupy eksperymentalnej mieli możliwość kontynuowania przyjmowania golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w fazie przedłużonej badania. Pacjenci z grupy placebo mieli możliwość wznowienia przyjmowania golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w trakcie fazy randomizowanej w przypadku, gdy doznali zaostrzenia choroby lub w fazie przedłużonej po zakończeniu fazy randomizowanej.

Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne komparatorów w porównaniu z placebo w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: Lovell 2008 (badanie adalimumabu), Lovell 2000 (badanie etanerceptu) oraz CHERISH (badanie tocilizumabu). Wszystkie badania dotyczące komparatorów miały konstrukcję typu *withdrawal trial*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań wtórnych (przeглядów systematycznych oraz metaanaliz) dotyczących golimumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Nie odnaleziono również badań obserwacyjnych golimumabu w leczeniu wielostawowego MZS.

## Heterogeniczność badań

Wszystkie cztery badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań typu *withdrawal trial* (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) i charakteryzowały się ogólnie podobną, trójfazową konstrukcją. Poza tym ogólnym podobieństwem, zakwalifikowane badania cechowały się również znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Pierwsza zidentyfikowana różnica dotyczyła długości fazy I. W trzech badaniach (GOL, ADA, TOC) długość fazy wstępnej wynosiła 16 tygodni, podczas gdy w badaniu ETA była o 25% krótsza. Większe różnice dotyczyły długości fazy II. Faza randomizowanego odstawienia trwała 16 tygodni w badaniu ETA, o 50% dłużej w badaniu TOC (24 tyg.) i o 100% dłużej w badaniach GOL i ADA (32 tyg.). W efekcie, na koniec fazy II, pacjenci którzy zostali zrandomizowani do podtrzymania leczenia aktywnego, otrzymywali aktywne leczenie od 28 tyg. (ETA), do 48 tyg. (GOL, ADA).

Spoglądając na wyniki fazy I i analizując odsetek pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIA ACR30, 50 czy 70 można odnieść wrażenie, że ETA charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż GOL+MTX lub TOC+MTX. Taki wniosek wydaje się być przedwczesny, jeśli będziemy pamiętać o tym, że pacjenci w badaniu ETA charakteryzowali się największą wyjściową intensywnością stanu zapalnego, a faza leczenia wstępnego była w badaniu ETA o

25% krótsza niż w badaniach pozostałych leków biologicznych (za krótka by u tak ciężkich pacjentów osiągnąć poziom odpowiedzi podobny do poziomu, który obserwowano w badaniach pozostałych leków).

Leczenie skojarzone z MTX było stosowane w badaniach: GOL, ADA (jedna grupa badana, połowa pacjentów całego badania) oraz TOC (79% badanych), podczas gdy monoterapia lekiem biologicznym - w badaniach: ETA oraz ADA (druga grupa badana, wyniki dla obu grup raportowano oddzielnie). Odsetek pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w fazie wstępnej był podobny i niski w grupach z leczeniem skojarzonym (od 11 do 11,8%) i jednocześnie podobny i wysoki w grupach z monoterapią lekiem biologicznym (od 26,1 do 32,6%). Wysokie odsetki pacjentów odsianych z grup z monoterapią w porównaniu z pozostałymi trzema grupami (11-12%), mogą stanowić o bardziej intensywnej selekcji pacjentów potencjalnie odpowiadających na leczenie biologiczne przed rozpoczęciem fazy randomizowanej w badaniu ETA oraz grupie monoterapii w badaniu ADA. Analizując zestawienie wyników fazy I można dostrzec, że większe znaczenie miało czy lek biologiczny był stosowany w skojarzeniu z metotreksatem (lepsze wyniki) czy też stosowany w monoterapii (gorsze wyniki), niż to który konkretnie lek biologiczny stosowano.

Niewielkie różnice w konstrukcji faz II - schemat postępowania w przypadku zaostrzenia u pacjenta zrandomizowanego do grupy placebo, decydują o dużej odmienności badań i niewielkiej porównywalności wyników ich faz II. W badaniach ETA oraz TOC, w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kończył udział w fazie randomizowanej i przechodził do fazy III. W badaniu ADA, w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kontynuował przyjmowanie placebo do końca fazy II (czyli do ukończenia 48 tyg.). W badaniu GOL, w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent kontynuował II fazę badania do końca 48 tygodnia, ale od momentu zaostrzenia przyjmował leczenie aktywne. Taka sytuacja dotyczyła 33 z 76 (43,4%) pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego. W efekcie powyższych rozwiązań, wyniki fazy II dla pacjentów z grupy placebo, którzy mieli zaostrzenie odzwierciedlają - w przypadku: ETA i TOC - stan w momencie zaostrzenia, ADA - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale pacjent do końca fazy II przyjmował placebo, GOL - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale od momentu zaostrzenia pacjent przyjmował leczenie aktywne (GOL). Taka sytuacja dotyczyła 43,4% pacjentów z grupy placebo. Blisko 20% pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego miało zaostrzenie już w 20 tyg. badania (4 tygodnie po rozpoczęciu fazy II). W przypadku tej grupy pacjentów, wyniki fazy II choć zaliczane do grupy PLA, odzwierciedlają sekwencję leczenia: 16 tyg. leczenia GOL w fazie I, 4 tyg. przyjmowania placebo w fazie II oraz 28 tyg. leczenia GOL w fazie II.

Pacjenci w badaniu GO-KIDS charakteryzowali się również niską wyjściową intensywnością stanu zapalnego: liczba stawów z aktywną chorobą - 15 (w porównaniu do 28 w badaniu ETA), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości - 12 (w porównaniu do 18 w badaniu TOC), relatywnie dobra ocena sprawności wg CHAQ - 1,0 (w porównaniu do 1,4 w badaniach ETA i TOC), relatywnie dobrą oceną choroby przez pacjenta/opiekuna - 4,4 punkty (w porównaniu do 5 w badaniu ETA i 5,3 w badaniu TOC), relatywnie dobrym wynikiem oceny aktywności choroby wg lekarza - 5,6 (w porównaniu do 7 w badaniu ETA), relatywnie niskim OB. - 21,6 mm/h (w porównaniu do średnio 35 mm/h w badaniach ETA i TOC; przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 15 mm/h). Niską wyjściową aktywność stanu zapalnego potwierdzał poziom CRP, który wynosił średnio 1,1 mg/dl w badaniu GO-KIDS oraz średnio 2,3 mg/dl w badaniu TOC oraz 3,5 mg/dl w badaniu ETA (przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 0,5 mg/dl). Analizując wyjściowy rozkład CRP, odnotowano że u jedynie 19,5%

pacjentów w badaniu GOL poziom CRP wynosił 1 mg/dl lub więcej, w porównaniu do 78% pacjentów w badaniu TOC. Jedynie 33,1% pacjentów w badaniu GO-KIDS miało poziom CRP równy 0,5 mg/dl lub większy (czyli przekraczało normę funkcjonującą w laboratoriach Synevo w Polsce).

Niska wyjściowa aktywność stanu zapalnego pacjentów w badaniu GO-KIDS wiązała się z relatywnie mniejszą podatnością na leczenie biologiczne w grupach z leczeniem aktywnym oraz relatywnie dobrymi wynikami osiąganymi przez pacjentów z grupy placebo. Przykładowo, w grupie placebo badania ETA, w fazie randomizowanej, mediana czasu do zaostrzenia choroby wyniosła 28 dni, podczas gdy w grupie placebo w badaniu GOL była ponad trzy razy dłuższa - 95,6 dnia. W fazie randomizowanej badania, zaostrzenia doświadczyło ok. 47,4% pacjentów z grupy placebo badania GOL, w porównaniu do 64,9% w grupie placebo badania ADA (grupy z leczeniem skojarzonym z MTX), czy 80,8% w grupie placebo badania ETA. Spośród wszystkich grup placebo, ta z badania GO-KIDS charakteryzowała się też najwyższym odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIA ACR30 (55,3% w porównaniu z 32,1% dla ADA), JIA ACR50 (53,9% w porównaniu z 23,1% dla ETA), JIA ACR70 (47,4% w porównaniu do 19,2% dla ETA), a także JIA ACR90 (31,6% w porównaniu dla 17,9% dla ADA).

Omówione powyżej źródła heterogeniczności sprawiają, że cztery zakwalifikowane do przeglądu badania kliniczne są w dużym stopniu nieporównywalne ilościowo. Wyniki porównań o charakterze ilościowym wskazywałyby przede wszystkim na różnice w konstrukcji i charakterystyce grup badanych. Wyniki porównań jakościowych korespondują z omówionymi powyżej źródłami heterogeniczności. Obarczone najmniejszym zafaszowaniem jest porównanie jakościowe wyników faz I. Wskazuje ono przede wszystkim na różnice pomiędzy wyższą skutecznością terapii skojarzonych z MTX, w porównaniu do monoterapii, przy mniejszym znaczeniu wyboru indywidualnego leku biologicznego. W badaniu GO-KIDS, u znacznego odsetka pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania placebo. To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, potwierdza brak zasadności przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

### **Ocena skuteczności**

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla każdej fazy badania: faza wstępna, faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego, faza przedłużona oraz w przypadku bezpieczeństwa cały okres trwania badania.

#### *Faza wstępna*

We wszystkich czterech badaniach, odpowiedź według najłagodniejszego kryterium ACR, czyli JIA ACR30, stanowiła warunek uznania, że pacjent „odpowiada na leczenie” i może zakwalifikować się do fazy II. Badane leki, o ile były stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium JIA ACR30, na poziomie ok. 90% (dokładnie 89 - 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii (czyli bez MTX), poziom odpowiedzi JIA ACR30 był niższy i wynosił ok. 75%.

Wyniki w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów - JIA ACR50/70 oraz 90, przypominały wyniki dla kryteriów JIA ACR30. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź

JIA ACR50 przy leczeniu skojarzonym z MTX był wysoki i wynosił ok. 80-90% (dokładnie 79-91%). Przy monoterapii, odsetek ten był znacznie niższy i wynosił ok. 64%.

Co najmniej 70%-towa poprawę w zakresie co najmniej trzech spośród sześciu domen ocenianych kryteriami ACR uzyskało ok. 60-70% (dokładnie 62-71%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, bez względu na to, który z omawianych leków stosowano. Jednocześnie, 70%-towa poprawa była obserwowana u znacznie niższego odsetka pacjentów przyjmujących monoterapię (36-46%).

Odpowiedzi według najsurowszego kryterium - JIA ACR90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych JIA ACR30, JIA ACR50 oraz JIA ACR70). Od grupy tej odstawał GOL, gdzie odpowiedź JIA ACR90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

#### *Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego*

W badaniu GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego pod względem: odsetka pacjentów z zaostrzeniem choroby, czasu do zaostrzenia choroby, odsetka pacjentów z remisją choroby, odsetka pacjentów z odpowiedziami JIA ACR30/50/70/90.

W badaniu GO-KIDS, u prawie połowy pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania placebo. W przypadku zaostrzenia pacjenci z grupy PLA, rozpoczęli leczenie GOL (33/76 chorych) jeszcze w ramach fazy randomizowanej badania, która trwała do końca 48 tyg. badania, a wyniki raportowane były zgodnie z pierwotną randomizacją (czyli w grupie PLA). Blisko 20% pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego miało zaostrzenie już w 20 tyg. badania (4 tygodnie po rozpoczęciu fazy II). W przypadku tej grupy pacjentów, wyniki fazy II choć zaliczane do grupy PLA, odzwierciedlają sekwencję leczenia: 16 tyg. leczenia GOL w fazie I, 4 tyg. przyjmowania placebo w fazie II oraz 28 tyg. leczenia GOL w fazie II.

To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, potwierdza brak zasadności porównywania wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

#### *Faza przedłużona*

Długotrwałe leczenie aktywne lekami biologicznymi prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIA ACR50 przez od ok. 60 do 90% pacjentów, JIA ACR70 przez 50 do 75% pacjentów, JIA ACR90 przez ok. 50-55% leczonych. Różnice obserwowane między poszczególnymi lekami mogą wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30%-towe kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę co najmniej 50%-towa.

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą oraz remisją MIZS. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych,

śledzony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut. Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tyg. nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tyg. nieprzerwanej terapii GOL).

W badaniu GO-KIDS, remisja MIZS była zdefiniowana jako nieaktywna choroba (definicja powyżej), utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej. Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

## Ocena bezpieczeństwa

### *Faza wstępna*

Podczas faz wstępnych w zakwalifikowanych badaniach wszyscy pacjenci przyjmowali ocenianą interwencję.

W fazie wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS) co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 68,2% pacjentów a ciężkie zdarzenie niepożądane u 4,6% pacjentów. Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane, które można zakwalifikować do grupy infekcji i zakażeń oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Analiza bezpieczeństwa z faz wstępnych zakwalifikowanych badań wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa golimumabu i tocilizumabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%).

W porównaniu z etanerceptem i adalimumabem, w fazie wstępnej badania golimumabu odnotowano mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych. W fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano ponad 3-krotnie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu. Natomiast w fazie wstępnej badania adalimumabu (grupa stosujących metotreksat) odnotowano prawie 3-krotnie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat oraz zbliżoną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat, w porównaniu z badaniem golimumabu.

### *Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego*

Podczas fazy randomizowanej część pacjentów kontynuowała przyjmowanie ocenianej interwencji a część przerwała terapię i przyjmowała placebo.

W badaniu golimumabu w trakcie fazy randomizowanej 43,4% pacjentów z grupy placebo doznało zaostrzenia choroby i zaczęło przyjmować golimumab przed ukończeniem fazy randomizowanej. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo, jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania golimumabu (GO-KIDS) wskazała na statystycznie istotnie mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI:-26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych (OR=0,37; 95%CI:0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (9,2% vs 1,3%; p=0,033). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennej różnicy między grupami.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii golimumabem (w skojarzeniu z metotreksatem) oraz terapii adalimumabem (w skojarzeniu z metotreksatem) nie wykazało statystycznie istotnych różnic między technologiami medycznymi. Podobnie w przypadku porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) oraz tocilizumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) nie wykazano znamiennej różnicy.

Ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z golimumabem.

#### *Faza przedłużona*

Podczas fazy przedłużonej wszyscy pacjenci przyjmowali ocenianą interwencję. W fazie przedłużonej badania golimumabu co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 79,3% pacjentów a ciężkie zdarzenie niepożądane u 13,8% pacjentów. Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane z grupy infekcji i zakażeń.

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych była podobna. W badaniu golimumabu 13,8% pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu 15,5% pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych często występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

Nie odnaleziono danych na temat bezpieczeństwa terapii adalimumabem i tocilizumabem z faz przedłużonych badań w publikacjach zakwalifikowanych do niniejszej analizy, które można by porównać z wynikami badania GO-KIDS.

#### *Cały okres trwania badania*

Podczas całego badania GO-KIDS co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 92,5% pacjentów a co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane u 22,5% pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były zdarzenia z grupy infekcji i zakażeń.

Profile bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania są zbliżone. Co najmniej jednego zdarzenia niepożdanego podczas trwania badań doświadczyło ok. 90% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22,5% pacjentów leczonych golimumabem i 18,3% pacjentów leczonych adalimumabem. Najczęściej występującymi infekcjami podczas terapii golimumabem i adalimumabem były infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Ponadto w badaniach obu leków pacjenci doświadczali często zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy zdarzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności).

Nie odnaleziono danych na temat bezpieczeństwa terapii etanerceptem i w publikacjach zakwalifikowanych do niniejszej analizy, które można by porównać z wynikami badania GO-KIDS.

## **Wnioski**

W fazie wstępnej badań, analizowane leki biologiczne, o ile stosowano je w leczeniu skojarzonym z metotreksatem, pozwalały na uzyskanie odpowiedzi JIA ACR30, JIA ACR50 i JIA ACR70 u podobnego odsetka pacjentów, t.j. odpowiednio: ok. 90-95%, 80-90% oraz 60-70%. Jeżeli analizowane leki były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi był zdecydowanie niższy, odpowiednio: ok. 75%, 65% i 35-45%.

W badaniu GO-KIDS nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego, co w dużej mierze wynika z faktu, że u prawie połowy pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie (nawet 11 razy) dłuższe od samego stosowania placebo.

Długotrwałe, wielomiesięczne, leczenie aktywne lekami biologicznymi prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIA ACR50 przez od ok. 60 do 90% pacjentów, JIA ACR70 przez 50 do 75% pacjentów, JIA ACR90 przez ok. 50-55% leczonych. Różnice obserwowane między poszczególnymi lekami mogły wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W wyniku 1-2 letniej terapii golimumabem, nieaktywną chorobę osiągnęło średnio 42-48% pacjentów, zaś remisję (na jakimkolwiek etapie badania) ok. 43-45% pacjentów.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu GO-KIDS były zdarzenia z grupy infekcji i zakażeń takie jak: infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Porównania pośrednie golimumabu i adalimumabu oraz golimumabu i tocilizumabu nie wykazały statystycznie istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie golimumabu i etanerceptu nie było możliwe ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu.

# 1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Analiza problemu decyzyjnego.



## 2 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX). Interwencją porównawczą dla Simponi® są leki refundowane w programie lekowym leczenia MIZS, czyli adalimumab, tocilizumab i etanercept.

Analizę wykonano w ramach problemu decyzyjnego, zdefiniowanego zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*; Tab. 1).

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS.**

<b>Pacjenci</b>	Dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem
<b>Interwencja</b>	Golimumab (Simponi®) stosowany zgodnie z ChPL
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Tocilizumab</li> <li>• Etanercept</li> </ul> stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30/50/70/90</li> <li>• średnia procentowa zmiana poszczególnych składowych odpowiedzi JIA ACR:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów</li> <li>• liczby stawów z ograniczeniem ruchomości</li> <li>• ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza</li> <li>• ogólnej oceny dobrostanu przez pacjenta/rodzica</li> <li>• oceny funkcjonowania fizycznego wg skali CHAQ-DI</li> <li>• oceny markerów stanu zapalnego</li> </ul> </li> <li>• odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby</li> <li>• czas do zaostrzenia choroby</li> <li>• odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby</li> <li>• odsetek pacjentów z remisją choroby</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu,</li> <li>• zakażenia i ciężkie zakażenia,</li> <li>• pozostałe zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania obserwacyjne.</li> </ul>

## 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych terapii golimumabem w leczeniu wielostawowego MIZS u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 23.04.2018,
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 23.04.2018,
- Cochrane Library: do 23.04.2018,

pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących golimumabu w leczeniu MIZS po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MTX oraz pod kątem badań pierwotnych komparatorów w leczeniu MIZS.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ( ), a następnie sprawdzona przez drugiego ( ). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez trzy osoby ( ). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez trzech autorów ( ).

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria wymienione Tab. 2.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio golimumab z komparatorami (adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem), w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano także badań pierwotnych komparatorów. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wytycznymi *Cochrane Collaboration*, porównanie pośrednie powinno być oparte o dowody najwyższej jakości i przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej. W związku z tym do analizy klinicznej kwalifikowano jedynie randomizowane badania kliniczne komparatorów w leczeniu MIZS, nie włączano natomiast badań komparatorów niższej wiarygodności.

Pod względem sposobu stosowania interwencji poszukiwano badań, w których golimumab stosowano zgodnie z ChPL, czyli w skojarzeniu z metotreksatem w dawce 50 mg raz w miesiącu. W przypadku komparatorów poszukiwano badań, w których leki te będą stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego B.33, czyli zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL (z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR) w skojarzeniu z metotreksatem.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Golimumab stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Tocilizumab</li> </ul> stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30/50/70/90</li> <li>• średnia procentowa zmiana poszczególnych składowych odpowiedzi JIA ACR:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów</li> <li>o liczby stawów z ograniczeniem ruchomości</li> <li>o ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza</li> <li>o ogólnej oceny dobrostanu przez pacjenta/rodzica</li> <li>o oceny funkcjonowania fizycznego wg skali CHAQ-DI</li> <li>o oceny markerów stanu zapalnego</li> </ul> </li> <li>• odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby</li> <li>• czas do zaostrzenia choroby</li> <li>• odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby</li> <li>• odsetek pacjentów z remisją choroby</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łagodne,</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu,</li> <li>• zakażenia i ciężkie zakażenia,</li> <li>• pozostałe zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Niespełnienie kryteriów włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrolowane badanie kliniczne z fazą randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego</li> <li>• wyniki faz przedłużonych z badań randomizowanego odstawienia,</li> <li>• badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tradycyjne badania randomizowane (konstrukcja niezgodna z konstrukcją badania GO-KIDS)</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• badania kliniczne niekontrolowane,</li> <li>• opisy i serie przypadków,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowne;</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pełnotekstowe*,</li> <li>pełne raporty z badań klinicznych.</li> </ul> <p>*w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenia analizy ilościowej wyników poszukiwano danych na stronie clinicaltrials.gov</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych)</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.4) przez dwóch autorów opracowania [REDAKOWANE], a następnie sprawdzane przez trzeciego autora [REDAKOWANE]. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologii badania,
- charakterystyki badanej populacji,
- wyników zdrowotnych,
- zdarzeń/ działań niepożądanych.

Dane były ekstrahowane z publikacji pełnotekstowych odnalezionych badań. Jednakże ze względu na brak danych w publikacji z badania adalimumabu (Lovel 2008a) pozwalających na porównanie bezpieczeństwa golimumabu z powyższym komparatorem, dane dotyczące bezpieczeństwa adalimumabu zaczerpnięto z bazy clinicaltrials.gov (numer badania NCT00048542). Informacje z publikacji badania GO-KIDS uzupełniono informacjami z dokumentu *Assessment Report* (EMA 2016).

### 3.4 Metoda oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.9) (Jadad 1996). Ponadto wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono przeprowadzając analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg kryteriów opisanych w Podręczniku Cochrane (aneks 8.10) (Podręcznik Cochrane).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (superiority, non-inferiority).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (Tab. 3) odnoszących się do terapii według aktualizacji Wytycznych przeprowadzania oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku (AOTMiT 2016).

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 (AOTMiT 2016).**

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 (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	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 (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi źródłami danych. Brakujące wartości współczynników istotności statystycznej dla zmiennych dychotomicznych doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera. Brak wartości istotności statystycznej w analizie świadczy o braku takiej danej w publikacji oraz braku możliwości przeprowadzenia samodzielnych obliczeń przez autorów analizy.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio*, OR) oraz różnicę ryzyka, jeżeli ryzyko względne było istotne statystycznie (ang. *risk difference*, RD). W odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) przedstawiono za pierwotnymi publikacjami lub obliczano na podstawie dostępnych danych.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

### 3.6 Metoda porównania pośredniego

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (Bucher 1997). Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (RR) i ilorazu szans (OR). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W niniejszej analizie planowano przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera. Ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność badań (patrz rozdz. 4.2.5) odstępiono od ilościowej analizy pośredniej skuteczności i wykonano wyłącznie porównanie pośrednie ilościowe bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (Bucher 1997). Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo+MTX) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio golimumab z komparatorami.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano jeden opublikowany przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa golimumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Przegląd Tarkiainen 2015 opisuje występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów długotrwale leczonych inhibitorami TNF $\alpha$ . Dane do analizy pochodziły od 348 pacjentów leczonych w trzech ośrodkach w Finlandii. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia choroby wyniosła 4,7 roku (wiek między 0,7 - 15,9 roku). Mediana wieku pacjentów, w którym rozpoczęto leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  wyniosła 10,8 roku (2,17 - 19,16 roku).

W analizie uwzględniono 1516 pacjentolat - dzieliły się one na: 213 pacjentów (710 pacjentolat) leczonych etanerceptem, 214 pacjentów (591 pacjentolat) leczonych infliksymabem, 94 pacjentów (188 pacjentolat) leczonych adalimumabem, 9 pacjentów (8 pacjentolat) leczonych rituksymabem, 8 pacjentów (5,3 pacjentolat) leczonych anakinrą, 6 pacjentów (6,4 pacjentolat) leczonych abataceptem, 4 pacjentów (6,4 pacjentolat) leczonych tocilizumabem i 3 pacjentów (1 pacjentorok) leczonych golimumabem.

Mediana czasu udziału w badaniu poszczególnych pacjentów wyniosła 50,5 miesiąca (1,0 - 154,7 miesiąca). Mediana wieku pacjentów kończących udział w badaniu wyniosła 15,9 roku (3,8 - 29,0 lat).

U 319 pacjentów (92%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (247 pacjentów [79%]), reakcje w miejscu podania leku, zapalenie błony naczyniowej oka oraz lekkie podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej. U jednego pacjenta przyjmującego golimumab wystąpiła łagodna infekcja.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 121 pacjentów (53%). Pośród 44 pacjentów (12,6%), u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcją, znalazło się 21 pacjentów leczonych etanerceptem, 3 pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1 pacjent stosujący golimumab.

Infekcje górnych dróg oddechowych wystąpiły u 123 pacjentów (57,7%) stosujących etanercept oraz u 36 pacjentów (38,3%) stosujących adalimumab.

Obserwacja pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, stosujących inhibitory TNF $\alpha$  wskazuje na szerokie spektrum występujących zdarzeń niepożądanych. Niestety ze względu na niską liczbę pacjentów stosujących golimumab uwzględnionych w analizie, brakuje porównania ich wyników z wynikami pacjentów stosujących inny rodzaj leczenia inhibitorem TNF $\alpha$ .

Odrzucone badania wtórne wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.7.

### 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonych wyłącznie w populacji o masie ciała co najmniej 40 kg. Z tego względu do analizy klinicznej włączono badania pierwotne

analizowanych technologii medycznych przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej, czyli uwzględniającej również dzieci z niższą masą ciała. Nie odnaleziono również badań golimumabu oraz komparatorów, w których dawkowanie było w pełni zgodne z dawkowaniem w ChPL. Dokładne dawkowanie w badaniach oraz w ChPL przedstawiono w Tab. 4.

Do dnia 23.04.2018 r. odnaleziono i włączono do analizy klinicznej jedno badanie RCT golimumabu przeprowadzone w populacji dzieci z wMIZS, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (GO-KIDS). Ponadto odnaleziono cztery badania RCT komparatorów w analogicznej populacji:

- badanie adalimumabu (Lovell 2008a),
- badanie etanerceptu (Lovell 2000, Wallace 2012),
- badanie tocilizumabu (CHERISH).

Do analizy klinicznej włączono wyłącznie jedno badanie etanerceptu – Lovell 2000. Badanie Wallace 2012 zostało wykluczone, ze względu na zastosowanie wyłącznie w grupie interwencji prednizolonu przez pierwsze 4 miesiące terapii, co może zwiększać skuteczność w grupie eksperymentalnej. Ponadto badanie Wallace 2012 miało inną budowę niż badanie golimumabu oraz pozostałe odnalezione badania. Badanie Wallace 2012 zostało zaprojektowane w celu oceny wczesnej inicjacji terapii skojarzonej etanerceptem (maksymalnie 6 tyg. wcześniejszego leczenia MTX; populacja niezgodna z kwalifikowaną do programu lekowego B.33). Natomiast pozostałe badania miały konstrukcję typu *withdrawal trial* i oceniono w nich efekt odstawienia leczenia. Ponadto czas trwania choroby u pacjentów z badania Wallace 2012 wyniósł średnio 5,1 miesiąca, co wynikało z kryteriów włączenia (zdiagnozowane wMIZS nie dalej niż 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania; maksymalnie 6 tyg. wcześniejszego leczenia MTX). Natomiast średni czas trwania choroby w badaniach adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu wyniósł odpowiednio 3,6 roku, 5,9 roku oraz 4,2 roku (brak danych o czasie trwania choroby w badaniu golimumabu).

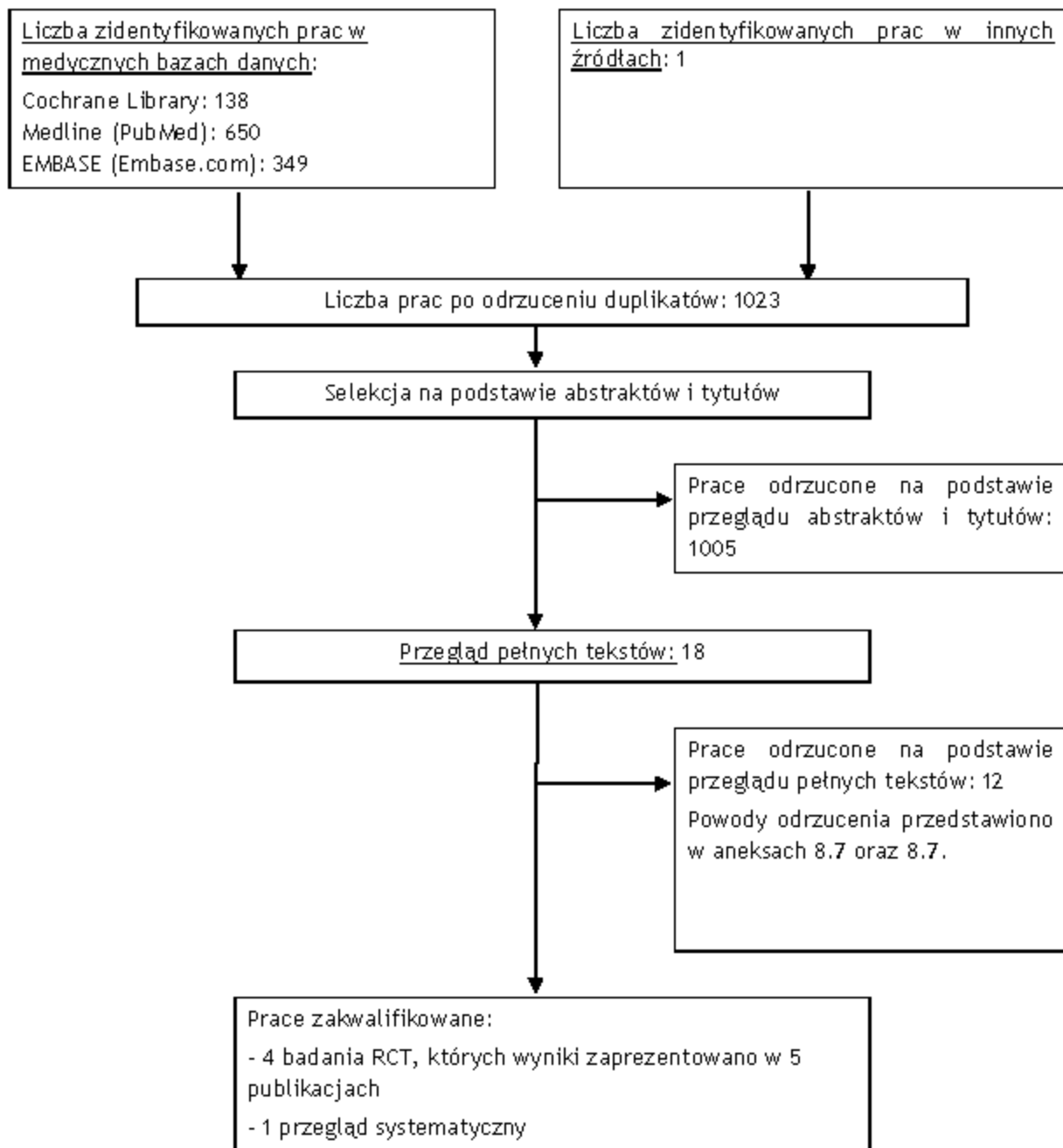
Pewnym ograniczeniem włączonego badania etanerceptu Lovell 2000 jest brak terapii skojarzonej metotreksatem, tym samym terapia w badaniu nie jest w pełni tożsama z terapią w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”.

Ponadto do analizy klinicznej włączono publikację Lovell 2003 przedstawiającą wyniki fazy przedłużonej badania RCT etanerceptu (Lovell 2000), w której prezentowane są wyniki dla mediany okresu trwania fazy przedłużonej wynoszącej 2,3 lata. Prezentowane wyniki w publikacji Lovell 2003 dotyczą okresu trwania terapii zbliżonego do czasu trwania fazy przedłużonej badania golimumabu. Faza przedłużona w badaniu GO-KIDS została przerwana po ok. 2,2 roku (112 tygodni).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych przedstawiono w aneksie 8.6. Zestawienie odrzuconych publikacji z badań pierwotnych przedstawiono w aneksie 8.8



Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych (diagram PRISMA, Liberati 2009) - wyszukiwanie z dnia 23.04.2018.



## 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne typu *withdrawal trial* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w MIZS o przebiegu wielostawowym bez objawów systemowych w porównaniu z placebo (GO-KIDS). Konstrukcja typu *withdrawal trial* polegała na tym, że po fazie wstępnej, w której wszyscy przez 16 tygodni otrzymywali golimumab, pacjenci którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 byli randomizowani do kontynuowania lub zaprzestania leczenia golimumabem.

W badaniu wzięło udział 173 chorych w wieku od 2 do 17 lat, u których choroba pozostawała aktywna pomimo stosowania metotreksatu w tygodniowej dawce 10-30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Badanie miało charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Dozwolone było stosowanie stałych dawek NLPZ oraz stałych niskich dawek kortykosteroidów (dawka kortykosteroidów musiała być równoważna dawce prednizonu wynoszącej max. 0,2 mg/kg/dzień lub 10 mg, w zależności która dawka była mniejsza). Badano skuteczność podskómej iniekcji golimumabu w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 50 mg/dawkę) raz na 4 tygodnie. Pacjenci otrzymywali również stałe dawki MTX przez cały okres trwania badania (10-30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo). Badanie składało się z trzech faz:

- faza I otwarta, w której wszyscy pacjenci otrzymywali golimumab i MTX przez 16 tygodni;
- faza II randomizowana podwójnie zaślepiona, do której kwalifikowali się pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po fazie I. Faza II trwała 32 tygodnie (od 16 do 48 tygodnia trwania badania). Zakwalifikowani pacjenci (154 osoby) zostali losowo podzieleni na dwie grupy: kontynuującą przyjmowanie golimumabu z MTX oraz przyjmującą placebo z MTX. Jeżeli pacjent z grupy placebo doznał zaostrzenia choroby, mógł ponownie otrzymywać golimumab w trakcie fazy randomizowanej;
- faza III otwarta, w której pacjenci kontynuowali lub ponownie przyjmowali (w przypadku osób randomizowanych do grupy placebo) golimumab w takiej samej dawce jak w fazie I. Faza III zaplanowana była na 200 tygodni (od 48 do 248 tygodnia trwania badania jednak została przerwana przez sponsora wcześniej (ostateczne zamknięcie bazy danych nastąpiło w 160 tygodniu badania).

Do przeglądu systematycznego włączono również trzy randomizowane badania kliniczne typu *withdrawal trial* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o przebiegu wielostawowym bez objawów systemowych w porównaniu z placebo:

- badanie adalimumabu (Lovell 2008a),
- badanie etanerceptu (Lovell 2000, wyniki ponad 2-letniej fazy przedłużonej Lovell 2003),
- badanie tocilizumabu (CHERISH).

*Badanie Lovell 2008a - adalimumab*

W wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu adalimumabu w MIZS o przebiegu wielostawowym (Lovell 2008a) wzięło udział 171 pacjentów w wieku od 4 do 17 lat. Badanie przeprowadzono w 31 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i w Europie. Adalimumab podawany był w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień. Dozwolone było stosowanie stałych dawek NLPZ oraz stałych niskich dawek kortykosteroidów (dawka kortykosteroidów musiała być równoważna dawce prednizonu wynoszącej max. 0,2 mg/kg/dzień lub 10 mg, w zależności która dawka była mniejsza). Środki przeciwbólowe były dozwolone, jednak należało zaprzestać ich przyjmowania na 12 godzin przed badaniem stawów. Pacjenci przed rozpoczęciem badania zostali podzieleni na dwie grupy. Stosowanie MTX było obowiązkowe w jednej grupie, a w drugiej niedozwolone. Badanie składało się z trzech faz:

- faza I otwarta trwająca 16 tygodni; pacjenci rozpoczynając leczenia zostali podzieleni na dwie grupy: grupę przyjmujących adalimumab + MTX oraz grupę przyjmujących adalimumab;
- faza II randomizowana podwójnie zaślepią, do której kwalifikowali się pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30 po fazie I. W fazie II pacjenci zostali randomizowani (wewnątrz grup powstałych w fazie I) na grupy: otrzymujących adalimumab oraz otrzymujących placebo (co w efekcie dało cztery grupy: adalimumab + MTX, placebo + MTX, adalimumab oraz placebo). Ze względu na większe podobieństwo do badania golimumabu (w badaniu golimumabu pacjenci przyjmowali MTX) w analizie zaprezentowane zostaną wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wyłącznie dla grupy przyjmujących MTX. Faza II trwała 32 tygodnie (od 16 do 48 tygodnia trwania badania);
- faza III otwarta przedłużona, w której pacjenci kontynuowali przyjmowanie adalimumabu. Faza ta została podzielona na dwie części: w pierwszej pacjenci przyjmowali adalimumab w takiej samej dawce jak wcześniej a w drugiej części pacjenci przyjmowali stałe dawki adalimumabu (20 mg jeżeli waga pacjenta była poniżej 30 kg lub 40 mg jeżeli waga była powyżej 30 kg). Pierwsza część została zaplanowana na maksymalnie 136 tygodni. Po 44 tygodniach części pierwszej pacjenci mieli możliwość wziąć udział w części drugiej. Druga część zaplanowana została na maksymalnie 224 tygodnie. Dane dotyczące planowanego czasu trwania fazy III pochodzą z bazy [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Wyniki dla pierwszych 104 tygodni trwania fazy III przedstawiono w publikacji Lovell 2008a.

*Badanie Lovell 2000 - etanercept*

Wieloośrodkowe badanie skuteczności etanerceptu w MIZS o przebiegu wielostawowym (Lovell 2000) odbywało się w 10 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. W badaniu wzięło udział 69 chorych w wieku od 4 do 17 lat. Badano skuteczność podskórnych iniekcji etanerceptu w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg/dawkę) dwa razy w tygodniu. Dozwolone było stosowanie stałych dawek NLPZ oraz stałych niskich dawek kortykosteroidów (dawka kortykosteroidów musiała być równoważna dawce prednizonu wynoszącej max. 0,2 mg/kg/dzień lub 10 mg, w zależności która dawka była mniejsza). Przyjmowanie metotreksatu należało przerwać 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania etanerceptu. Środki przeciwbólowe były dozwolone, jednak należało zaprzestać ich przyjmowania na 12 godzin przed badaniem stawów. Badanie zostało podzielone na trzy fazy:

- fazę I otwartą, w której wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept dwa razy w tygodniu w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg w jednej dawce) przez 3 miesiące (12 tygodni);
- fazę II randomizowaną podwójnie zaślepioną, do której kwalifikowali się pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po fazie I. Faza II trwała 4 miesiące (16 tygodni) (od 4 do 7 miesiąca (od 16 do 28 tygodnia) trwania badania). Podczas tej fazy zakwalifikowani pacjenci (51 osób) zostali randomizowani do dwóch grup: kontynuujących przyjmowanie etanerceptu (25 osób) oraz grupę kontrolną, w której stosowano placebo (26 osób);
- fazę III otwartą, w której pacjenci kontynuowali leczenie etanerceptem w takiej samej dawce jak w fazie I. Faza III zakończyła się po 8 latach po rozpoczęciu badania (wyniki w publikacjach Lovell 2003 (wyniki po 2 latach), Lovell 2006 (wyniki po 4 latach) oraz Lovell 2008b (wyniki po 8 latach)). W niniejszym przeglądzie, aby zachować możliwie największą zgodność długości okresu obserwacji z badaniem GO-KIDS, ekstrahowano jedynie wyniki z publikacji Lovell 2003. W publikacji Lovell 2003 opisano wyniki dwuletniego nieprzerwanego leczenia ETA, co oznacza, że dla pacjentów, którzy w fazie II otrzymywali ETA okres obserwacji wyniósł w sumie ok. 96 tygodni od początku badania, natomiast dla pacjentów, którzy w fazie II otrzymywali PLA, dwa lata liczone były od momentu zakończenia terapii PLA, a w sumie okres obserwacji od początku badania wyniósł ok. 124 tygodnie.

#### *Badanie CHERISH - Tocilizumab*

W wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu tocilizumabu w MZS (CHERISH) wzięło udział 188 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Tocilizumab podawany był w dawce 8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym powyżej 30 kg. Pacjenci ważący mniej niż 30 kg zostali losowo podzieleni w równych proporcjach na dwie grupy, z których jedna otrzymywała dawkę 8 mg/kg a druga 10 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie. Dozwolone było stosowanie stałych dawek NLPZ oraz stałych niskich dawek kortykosteroidów (dawka kortykosteroidów musiała być równoważna dawce prednizonu wynoszącej max. 0,2 mg/kg/dzień lub 10 mg, w zależności która dawka była mniejsza). Ponadto dozwolone było stosowanie MTX w dawce 10-20 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na tydzień. Badanie składało się z 3 faz:

- faza I otwarta trwająca 16 tygodni, w której wszyscy pacjenci otrzymywali tocilizumab (w dawkach przedstawionych powyżej);
- faza II randomizowana podwójnie zaślepiona, do której kwalifikowali się pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30 po fazie I. Każda z powyższych grup została podzielona na dwie kolejne, w których jedna grupa nadal otrzymywała tocilizumab a druga grupa otrzymywała placebo. Faza II trwała 24 tygodnie (od 16 do 40 tygodnia trwania badania);
- Faza III otwarta, przedłużona, w której pacjenci kontynuowali otrzymywanie tocilizumabu w dawkach takich jak w fazie I. Faza III trwała 64 tygodnie (od 40 do 104 tygodnia trwania badania).

Konstrukcja zakwalifikowanych badań golimumabu jak i komparatorów była podobna tj. były to randomizowane badania kliniczne typu *withdrawal trial*. Powyższe badania składały się z

fazy wstępnej, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali badany lek, oraz następującej po niej fazy randomizowanej, podczas której jedna grupa kontynuowała przyjmowanie badanego leku a druga otrzymywała placebo. W przypadku badania golimumabu pacjenci z grupy placebo, u których wystąpiło zaostrzenie choroby mogli wrócić do terapii golimumabem w trakcie fazy randomizowanej. W pozostałych badaniach w takim przypadku pacjenci mogli zostać przekierowani do fazy III badania.

Czas trwania fazy randomizowanej różnił się w poszczególnych badaniach. Najkrócej trwała faza II w badaniu etanerceptu i wynosiła 16 tygodni. W badaniu tocilizumabu faza II trwała 24 tygodnie a w badaniach golimumabu oraz adalimumabu 32 tygodnie.

We włączonych badaniach różny jest minimalny wiek pacjentów, którzy mogli zostać włączeni do badania. W przypadku badania golimumabu oraz tocilizumabu pacjenci byli kwalifikowani od drugiego roku życia a w badaniu adalimumabu oraz etanerceptu od czwartego roku życia.

Różnice pomiędzy zakwalifikowanymi badaniami dotyczyły również leków stosowanych w ramach terapii dodatkowej. Metotreksat był podawany pacjentom w badaniu golimumabu, w jednej grupie w badaniu adalimumabu oraz większości (79%) pacjentom w badaniu tocilizumabu. W badaniu etanerceptu oraz w jednej grupie w badaniu adalimumabu MTX nie był podawany. We wszystkich badaniach dodatkowo można było stosować stałe dawki NLPZ oraz niskie dawki kortykosteroidów. Sposób dawkowania badanych leków w niewielkim stopniu różni między zastosowanym w badaniach a dawkowaniem zalecanym w ChPL.

W Tab. 4 zebrano dawkowanie badanych leków i porównano je z dawkowaniem z ChPL. W przypadku golimumabu różnica polega na tym, że według ChPL dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg podawana jest maksymalna dawka (50 mg co cztery tygodnie) bez względu na powierzchnię ciała. Dawkowanie adalimumabu u dzieci w wieku od 4 do 12 roku życia wygląda tak samo w ChPL oraz w badaniu. U dzieci w wieku od 2 do 4 lat różni się maksymalną dawką, która wynosi 20 mg na dawkę. W przypadku dzieci od 13 roku życia zalecana w ChPL dawka wynosi 40 mg na dawkę (maksymalna dawka w badaniu) bez względu na powierzchnię ciała. Dawkowanie etanerceptu w ChPL jest rozszerzone względem dawkowania w badaniu o możliwość podawania podwójnej dawki raz w tygodniu (0,8 mg/kg masy ciała, maksymalnie 50 mg na dawkę). Dawkowanie tocilizumabu w ChPL, w przeciwieństwie do dawkowania w badaniu, nie przewiduje podawania 8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg.

W Tab. 5 zebrano charakterystykę powyższych badań. Krótkie podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących poszczególnych faz badań zostało przedstawione w Tab. 6.

Tab. 4. Porównanie dawkowania badanych leków w poszczególnych fazach badania z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Badanie - lek	Dawkowanie badanego leku			
	Faza I	Faza II	Faza III	ChPL
GO KIDS - GOL	30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 50 mg/dawkę) raz na 4 tygodnie.			50 mg/dawkę raz w miesiącu u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg.
Lovell 2008a - ADA	24 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień.	W początkowej fazie (od 44 do 136 tygodnia fazy przedłużonej) 24 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień. W drugiej fazie (maksymalnie 224 tygodnie) 20 mg adalimumabu u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg lub 40 mg adalimumabu u pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg co drugi tydzień.		24 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 20 mg/dawkę u dzieci w wieku od 2 do 4 lat oraz maksymalnie 40 mg/dawkę u dzieci od 4 do 12 lat) co drugi tydzień. Od 13 roku życia dawka 40 mg co drugi tydzień.
Lovell 2000 - ETA	0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg/dawkę) dwa razy w tygodniu.			0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg/dawkę) dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg (maksymalnie 50 mg/dawkę) raz w tygodniu.
CHERISH-TOC	8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym powyżej 30 kg.  8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg.  10 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg.	8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym powyżej 30 kg.  8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg.  10 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg. Jeżeli masa ciała tych pacjentów przekroczyła 30 kg oraz wzrosła o ponad 5 kg od stanu początkowego to zredukowano dawkę tocilizumabu do 8 mg/kg masy ciała.		8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym powyżej 30 kg.  10 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
GO-KIDS	33 ośrodki w 12 państwach Ameryki Północnej, Ameryki Południowej oraz Europy	Faza I: N=173 Faza II: N=154 Faza III: N=145	Faza I: 16 tygodni Faza II: 32 tygodnie Faza III: przerwana w 112 tygodniu	Faza I: Pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, bez objawów systemowych, u których choroba pozostała aktywna pomimo stosowania metotreksatu.  Faza II: Pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30.  Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II	Faza I: golimumab w dawce 30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 50 mg/dawka) co 4 tygodnie w postaci iniekcji podskómej (N=173) oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.  Faza II: grupa eksperymentalna (N=76) kontynuowała przyjmowanie golimumabu w takiej samej dawce jak w fazie I oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.  Faza III: Dawkowanie tak jak w fazie I.	Faza II: grupa kontrolna (N=76) przyjmowała placebo oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.	Faza I nie ukończyło 19 pacjentów (10,98%). W grupie eksperymentalnej 5 pacjentów nie ukończyło II fazy (6,41)%. W grupie kontrolnej 4 pacjentów nie ukończyło fazy II (5,26%).	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie typu <i>withdrawal trial</i> z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną
Lovell 2008a	31 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Europie	Faza I: N=171 (grupa adalimumab + MTX n=85; grupa adalimumab n=86) Faza II: N=133 (grupy: adalimumab + MTX n=38; placebo + MTX n=37; adalimumab n=30; placebo n=28) Faza III: N=128 (grupa adalimumab + MTX n=71; grupa adalimumab n=57). Faza III: N=128	Faza I: 16 tygodni Faza II: 32 tygodnie Faza III: 104 tygodnie	Faza I: pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi.  Faza II: Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30.  Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II.	Faza I otwarta: adalimumab+MTX N=85; adalimumab N=86. Adalimumab w dawce 24 mg/m <sup>2</sup> pc (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień, MTX co najmniej 10 mg/m <sup>2</sup> pc tygodniowo.  Faza II randomizowana podwójnie zaślepiona: Grupa adalimumab+MTX: N=38 Grupa adalimumab: N=30  Faza III otwarta: w początkowym etapie grupy i dawkowanie jak w fazie I. W późniejszym etapie stała dawka adalimumabu (20 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg oraz 40 mg dla pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg)	Faza II randomizowana podwójnie zaślepiona: grupa placebo +MTX N=37; grupa placebo N=28)	Faza I: nie ukończyło 22 (25,6%) pacjentów z grupy adalimumabu oraz 5 (5,8%) z grupy adalimumabu+MTX. Ponadto 11 pacjentów ukończyło I fazę ale nie wzięło udziału w II fazie. Faza II: nie ukończyło 3 pacjentów (7,9%) z grupy adalimumab+MTX, 1 pacjent (2,7%) z grupy placebo+MTX oraz 1 pacjent (3,3%) z grupy adalimumabu.	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie typu <i>withdrawal trial</i> z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba i liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Lovell 2000	10 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	Faza I: N=69 Faza II: N=51 Faza III: N=58	Faza I: 3 miesiące (12 tygodni) Faza II: 4 miesiące (16 tygodni) Faza III: 8 lat ciągłego przyjmowania etanerceptu	Faza I: pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi oraz metotreksatem w dawce co najmniej 10mg/m <sup>2</sup> pc.  Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30.  Faza III: Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli fazę I mogli wziąć udział w fazie III.	Faza I otwarta: wszyscy pacjenci (N=69) otrzymywali etanercept w dawce 0,4 mg/kg (maksymalnie 25 mg/dawkę) masy ciała 2 razy w tygodniu.  Faza II randomizowana, podwójnie zaślepiona: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po I fazie zostali randomizowani do grupy otrzymującej etanercept (N=25) w takiej samej dawce jak w fazie I do 4 miesięcy lub do wysąpienia zaostrzenia choroby.  Faza III: Dawkowanie tak jak w fazie I.	Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po I fazie zostali randomizowani do grupy otrzymującej placebo (N=26)	I fazy nie ukończyło 5 (7,2%) pacjentów II fazy nie ukończyło 6 pacjentów w grupie etanerceptu (24%) oraz 19 w grupie placebo (73,1%)	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie typu <i>withdrawal trial</i> z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną
CHERISH	58 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie, Rosji, Stanach Zjednoczonych oraz Ameryce Łacińskiej	Faza I: N=188 Faza II: N=163 Faza III: N=160	Faza I: 16 tygodni Faza II: 24 tygodnie Faza III: 64 tygodnie	Faza I: pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie metotreksatem  Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30.  Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II lub doznali zaostrzenia choroby.	I faza: tocilizumab w dawce 10 mg/kg (n=35) lub 8mg/kg (n=34) u pacjentów o masie poniżej 30kg tolicizumab w dawce 8 mg/kg u pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg (n=119).  W II fazie n=82 pacjentów otrzymywało tocilizumab w takich samych dawkach jakie otrzymywali w I fazie.  Faza III: takie same dawki jak w fazie I.	w II fazie N=81 pacjentów otrzymywało placebo	Fazy I nie ukończyło 22 pacjentów (11,7%) Fazy II nie ukończyło 6 pacjentów (3,7%)	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie typu <i>withdrawal trial</i> z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną



**Tab. 6. Zestawienie czasu trwania, stosowanych interwencji oraz liczebności grup w poszczególnych fazach badań włączonych do analizy.**

Badanie	Lek	Faza I	Faza II	Faza III
GO KIDS	GOL	Interwencja: GOL+MTX; Czas trwania: 16 tygodni; Liczebność: N= 173.	Interwencja: grupa eksperymentalna: (n=78) GOL+MTX ; grupa kontrolna: (n=76) PLA+MTX; Czas trwania: od 16 do 48 tygodnia (32 tygodnie); Liczebność: N=154.	Interwencja: GOL+MTX; Czas trwania: od 48 do 160 tygodnia (112 tygodni); Liczebność: N= 145.
Lovell 2008a	ADA	Interwencja: grupa I (n=85) ADA+MTX; grupa II (n=86) ADA; Czas trwania: 16 tygodni; Liczebność: N= 171.	Interwencja grupy: ADA: n=30; ADA+MTX: n=38; PLA: n=28; PLA+MTX: n=37; Czas trwania: od 16 do 48 tygodnia (32 tygodnie); Liczebność: N=133.	Interwencja: ADA; Czas trwania: od 48 do 152 tygodnia (104 tygodnie); Liczebność: N=128.
Lovell 2000	ETA	Interwencja: ETA; Czas trwania: 12 tygodni; Liczebność: N=69.	Interwencja: grupa eksperymentalna: (n=25) ETA; grupa kontrolna: (n=26) PLA; Czas trwania: od 12 do 28 tygodnia (16 tygodni); Liczebność: N=51.	Interwencja: ETA; Czas trwania: 8 lat ciągłego stosowania etanerceptu; Liczebność: N= 58.
CHERISH	TOC	Interwencja: TOC ± MTX; Czas trwania: 16 tygodni; Liczebność: N= 188.	Interwencja: grupa eksperymentalna: (n=82) TOC ± MTX; grupa kontrolna: (n=81) PLA ± MTX; Czas trwania: od 16 do 40 tygodnia (24 tygodnie); Liczebność: N=163.	Interwencja: TOC ± MTX; Czas trwania: od 40 do 104 tygodnia (64 tygodnie); Liczebność: N= 160.

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook* (Podręcznik Cochrane). W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Wyniki oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 7. Badanie GO-KIDS, charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Badanie etanerceptu również charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Badania adalimumabu oraz tocilizumabu charakteryzowały się nieznanym ogólnym ryzykiem błędu systematycznego.

**Tab. 7. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane.**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
GO-KIDS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	<b>Niskie</b>
Lovell 2008 a	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	<b>Nieznane</b>
Lovell 2000	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	<b>Niskie</b>
CHERISH	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	<b>Nieznane</b>

Dodatkowo jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów (Tab. 8).

Badania golimumabu, adalimumabu oraz etanerceptu były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad. Badanie tocilizumabu CHERISH uzyskało cztery punkty a obniżenie wyniku było efektem braku opisu metody zaślepienia.

Dodatkowo w Tab. 8 oceniano zakwalifikowane badania pod względem podobieństwa grup w momencie randomizacji, podtypu badania wg wytycznych AOTM, hipotezy zerowej oraz typu analizy. Zakwalifikowane badania są spójne pod względem podtypu badania, hipotezy zerowej oraz typu analizy. We wszystkich badaniach oprócz badania etanerceptu można zaobserwować podobieństwa grup w momencie randomizacji. W badaniu etanerceptu występują różnice pod względem wieku, rasy oraz stosowanie kortykosteroidów na początku badania.

Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda po dwóch nieślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
GO-KIDS	Randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu telefonicznego. Randomizacja warstwowa ze względu na lokalizację ośrodka, typ MZS (łuszczycowe lub inne zapalenie), wcześniejsze terapie innymi TNF $\alpha$ oraz wiek w momencie rozpoczęcia badania.	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Janssen Research & Development
Lovel 2008	w I fazie scentralizowana randomizacja ze stratyfikacją względem wcześniejszego otrzymywania metotreksatu; w II fazie randomizacja wygenerowana przez sponsora oddzielna w takich samych podgrupach jak w I fazie.	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Abbott Laboratories

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda po dwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Lovell 2000	Randomizacja blokowa warstwowa ze względu na lokalizację ośrodka oraz liczbę stawów z aktywną chorobą po I fazie badania.	2	2	1	5	NIE (grupy różniły się statystycznie istotnie pod względem wieku, rasy oraz stosowania kortykosteroidów na początku badania)	IIA	superiority	ITT	Immunex Corporation,
CHERISH	Randomizacja po 1 fazie w proporcji 1:1 na pacjentów nadal otrzymujących tocilizumab oraz otrzymujących placebo. Randomizacja warstwowa ze względu na równoległe przyjmowanie metotreksatu oraz glukokortykoidów.	2	1	1	4	Tak	IIA	superiority	ITT	Hoffmann-La Roche

### 4.2.3 Opis populacji

Do badania golimumabu GO-KIDS kwalifikowano pacjentów chorujących na MZS od co najmniej sześciu miesięcy w wieku od 2 do 17 lat, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Włączani byli pacjenci z aktywną chorobą tj. z co najmniej pięcioma stawami z aktywnym zapaleniem (opuchlizna lub ograniczenie zakresu ruchu oraz ból podczas ruchu i/lub wrażliwość na dotyk) pomimo stosowania metotreksatu w tygodniowej dawce 10-30 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (co najmniej 15 mg/tydzień u pacjentów z powierzchnią ciała 1,67 m<sup>2</sup> lub więcej) przez co najmniej 3 miesiące.

Do badania adalimumabu Lovell 2008a kwalifikowano pacjentów w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywną chorobą (co najmniej 5 opuchniętych stawów oraz co najmniej 3 stawy z ograniczeniem ruchomości i bólem, tkliwością lub jednym i drugim). Ponadto pacjenci musieli mieć niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ. Kwalifikowano pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej MTX lub uzyskali niewystarczającą odpowiedź na MTX lub leczenie MTX wywołało skutki uboczne.

Do badania etanerceptu Lovell 2000 kwalifikowano pacjentów w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywną chorobą (co najmniej 5 opuchniętych stawów oraz co najmniej 3 stawy z ograniczeniem ruchomości i bólem, tkliwością lub jednym i drugim). Ponadto pacjenci musieli mieć aktywną chorobę pomimo leczenia NLPZ lub MTX w dawce co najmniej 10 mg/m<sup>2</sup>pc na tydzień.

Do badania tocilizumabu CHERISH kwalifikowano pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym u których występuje aktywna choroba (co najmniej 5 opuchniętych lub z ograniczeniem ruchomości i bólem, tkliwością lub jednym i drugim oraz co najmniej 3 stawy z ograniczeniem ruchomości). Pacjenci powinni charakteryzować się brakiem wystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX lub nietolerancją MTX.

Ogólna liczba pacjentów biorąca udział w badaniu była podobna we wszystkich badaniach (golimumab 173, adalimumab 171, tocilizumab 188) z wyjątkiem badania etanerceptu, w którym udział wzięło 69 pacjentów. Pacjenci biorący udział w badaniu adalimumabu w pierwszej fazie zostali podzieleni na dwie grupy: przyjmującą adalimumab oraz MTX oraz przyjmującą wyłącznie adalimumab. Pierwsza z tych grup liczyła 85 pacjentów a druga 86 pacjentów.

Średni wiek pacjentów biorących udział w fazie I był podobny we wszystkich włączonych badaniach (najniższy w badaniu etanerceptu wynosił 10,5 a najwyższy w badaniu adalimumabu w grupie przyjmującej MTX 11,4 lat). Średni wiek pacjentów zakwalifikowanych do fazy drugiej był podobny między grupami eksperymentalnymi oraz placebo we wszystkich badaniach oprócz badania etanerceptu, w którym wiek pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo wynosił 12,2 roku a do grupy eksperymentalnej 8,9 roku. Średni czas trwania choroby był podobny między grupami w badaniu adalimumabu oraz w porównaniu z badaniem tocilizumabu. Średni czas trwania choroby w badaniu etanerceptu był dłuższy niż w pozostałych badaniach. W badaniu etanerceptu różnił się również średni czas trwania choroby między grupami placebo oraz eksperymentalną i wynosił odpowiednio 6,4 oraz 5,3 lat.

Badanie golimumabu charakteryzowało się niższym odsetkiem pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego (52%) w porównaniu z badaniami komparatorów (od 71 do 79%). W badaniu golimumabu niższe również było średnie stężenie białka C-reaktywnego we krwi i wynosiło 1,1 mg/dl, a w badaniu tocilizumabu wynosiło 2,36 mg/dl a w badaniu etanerceptu 3,5 mg/dl. U pacjentów zakwalifikowanych do fazy II badania etanerceptu różniło się bazowe stężenie białka C-reaktywnego między grupami i wynosiło 1,8 mg/dl w grupie placebo oraz 3,5 mg/dl w grupie eksperymentalnej.

Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia do I fazy badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 9.

We wszystkich badaniach do drugiej fazy badań kwalifikowani byli pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź wg JIA ACR30.

Początkową charakterystykę pacjentów z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 9. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia do I fazy badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
GO-KIDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym (wielostawowym, systemowym bez objawów systemowych, skąpostawowym rozszerzającym się lub wielostawowym tłuszczocowym) zdiagnozowani przed 16 rokiem życia;</li> <li>czas trwania choroby co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>co najmniej 5 stawów z aktywnym zapaleniem;</li> <li>brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 10 mg/m<sup>2</sup>pc na tydzień przez 3 miesiące;</li> <li>Prawidłowe lub prawie prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja golimumabu lub immunoglobulin;</li> <li>wcześniejsze występowanie syndromu aktywacji makrofagów;</li> <li>inna choroba zapalna.</li> </ul>
Lovell 2008a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym bez względu na zdiagnozowany typ MIZS. Ponadto pacjenci musieli mieć aktywną chorobę (co najmniej 5 opuchniętych stawów oraz 3 stawy z ograniczeniem ruchu);</li> <li>brak wystarczającej odpowiedzi na NLPZ;</li> <li>brak wcześniejszego leczenia MTX lub nietolerancja MTX lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie MTX.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicznie istotne odchylenia od norm parametrów hematologicznych, wątrobowych oraz nerkowych;</li> <li>trwająca infekcja lub przebyta w ostatnim czasie infekcja wymagająca hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków;</li> <li>otrzymanie w ostatnim czasie szczepionek żywych lub atenuowanych;</li> <li>przyjmowanie innych leków biologicznych obecnie lub w przeszłości;</li> <li>przebyte w ostatnim czasie leczenie dożylnymi immunoglobulinami, lekami cytotoksycznymi, lekami będącymi w fazie badań, lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby innymi niż MTX lub kortykosteroidami podawanymi domięśniowo, dożylnie lub dostawowo.</li> </ul>
Lovell 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywną chorobą (co najmniej 5 opuchniętych stawów oraz co najmniej 3 stawy z ograniczeniem ruchomości i bólem, tkliwością lub jednym i drugim);</li> <li>brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub metotreksatem w dawce co najmniej 10 mg/m<sup>2</sup>pc na tydzień.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poważne choroby współistniejące;</li> <li>kortykosteroidy podawane bezpośrednio do stawów lub tkanek miękkich na miesiąc przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
CHERISH	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym u których występuje aktywna choroba (co najmniej 5 opuchniętych lub z ograniczeniem ruchomości i bólem, tkliwością lub jednym i drugim stawów oraz co najmniej 3 stawy z ograniczeniem ruchomości);</li> <li>czas trwania choroby powyżej 6 miesięcy;</li> <li>brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie MTX lub nietolerancja MTX.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inna choroba autoimmunologiczna, reumatyczna lub pokrywająca się;</li> <li>kortykosteroidy podawane w ciągu ostatnich 4 tygodni dożylnie, domięśniowo lub bezpośrednio do stawów;</li> <li>inne niż metotreksat leki przeciwreumatyczne modyfikujące chorobę w ciągu ostatnich 4 tygodni.</li> </ul>

Tab. 10. Początkowa charakterystyka pacjentów z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania.

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Średni wiek, lata (SD)	Płeć żeńska, n (%)	Masa ciała, kg (SD)	Średni czas trwania choroby, lata (SD)	Negatywny czynnik reumatoidalny, n (%)
<b>FAZA I</b>							
GO-KIDS	GOL+MTX	173	11,2 (4,4)	131 (75,7%)	-	-	90 (52%)
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	11,4 (3,3)	68 (80%)	43,8 (18,3)	4,0 (3,7)	64 (77%)
	ADA	86	11,1 (3,8)	67 (78%)	40,9 (19,3)	3,6 (4,0)	67 (79%)
Lovell 2000	ETA	69	10,5	43 (63%)		5,9	54 (78%)
CHERISH	TOC ± MTX	188	11 (4)	144 (77%)	39,6 (17,3)	4,2 (3,67)	134 (71%)
<b>FAZA II</b>							
GO-KIDS	GOL+MTX	78	11,1 (4,4)	59 (75,6%)	-	-	37 (47,4%)
	PLA+MTX	76	11,1 (4,5)	57 (75,0%)	-	-	40 (52,6%)
Lovell 2008a	ADA+MTX	38	11,7 (3,3)	30 (79%)	42,1 (17,9)	4,3 (4,1)	27 (73%)
	PLA+MTX	37	10,8 (3,4)	30 (81%)	44,3 (18,9)	4,0 (3,5)	30 (83%)
	ADA	30	11,1 (4,1)	23 (77%)	41,3 (17,3)	3,6 (4,0)	24 (80%)
	PLA	28	11,3 (3,8%)	20 (71%)	45,4 (24,4)	2,9 (3,3)	21 (78%)
Lovell 2000	ETA	25	8,9	19 (76%)		5,3	21 (84%)
	PLA	26	12,2	15 (58%)		6,4	18 (69%)
CHERISH	TOC ± MTX	-	-	-	-	-	-
	PLA ± MTX	-	-	-	-	-	-

Podział pacjentów biorących udział w badaniu golimumabu oraz w badaniu etanerceptu w fazie I oraz w fazie II ze względu na zdiagnozowany typ MIZS został przedstawiony w Tab. 11.



W badaniu golimumabu wzięło udział więcej pacjentów z początkowo zdiagnozowanym typem wielostawowym (71,7%) oraz mniej pacjentów z początkowo zdiagnozowanym systemowym typem (6,9%) niż w badaniu etanerceptu odpowiednio 58% pacjentów z typem wielostawowym oraz 32% z typem systemowym. Dla pozostałych badań (Lovell 2008a oraz CHERISH) nie odnaleziono dokładnego podziału pacjentów ze względu na pierwotnie zdiagnozowany typ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

**Tab. 11. Charakterystyka pacjentów - podział ze względu na początkowo zdiagnozowany typ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.**

Typ MIZS	Badanie - Lek	I faza badania, n (%)	II faza badania - grupa kontrolna, n (%)	II faza badania - grupa eksperymentalna, n (%)	II faza badania - wszyscy pacjenci, n (%)
Wielostawowy	GO-KIDS - GOL+MTX	124 (71,7)	53 (69,7)	55 (70,5)	108 (70,1)
	Lovell 2000 - ETA	40 (58)	17 (65)	14 (56)	31 (61)
Skąpostawowy	GO-KIDS - GOL+MTX	22 (12,7)	9 (11,8)	12 (15,4)	21 (13,6)
	Lovell 2000 - ETA	7 (10)	1 (4)	2 (8)	3 (6)
Systemowy	GO-KIDS - GOL+MTX	12 (6,9)	7 (9,2)	3 (3,8)	10 (6,5)
	Lovell 2000 - ETA	22 (32)	8 (31)	9 (36)	17 (33)
Łuszczycowy	GO-KIDS - GOL+MTX	15 (8,7)	7 (9,2)	8 (10,3)	15 (9,7)

Początkowe wartości wraz z odpowiednimi skalami, w których były mierzone kryteria odpowiedzi wg ACR w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów przedstawiono w Tab. 12. Do ogólnej oceny choroby przez lekarza oraz ogólnej oceny choroby przez pacjenta/opiekuna zastosowano skalę VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, wizualna skala analogowa). Jest to metoda oceny subiektywnego parametru lub cechy (np. bólu) która może przybierać ciągłe wartości nie dające się zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Między badaniami różnił się zakres skali. W badaniu golimumabu oraz etanerceptu zastosowano skalę VAS w zakresie od 0 do 10 (gdzie 0 to najlepsza ocena) a w badaniu adalimumabu oraz tocilizumabu w zakresie od 0 do 100 (gdzie 0 to najlepsza ocena). Przy ocenie liczby stawów z aktywną chorobą we wszystkich badaniach brano pod uwagę podobną liczbę stawów (od 71 do 75 stawów). Podobną liczbę stawów badano również przy ocenie liczby stawów z ograniczeniem ruchu (od 67 do 71 stawów). We wszystkich badaniach zastosowano kwestionariusz CHAQ w celu oceny niepełnosprawności pacjentów.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badań włączonych do analizy - wartość początkowa kryteriów odpowiadzi wg JIA ACR (inaczej ACR Pedi).

Kryterium	Statystyka	Wartość	Odczylenie standardowe	Skala/zakres w jakim mierzo no daną wielkość
<b>ogólna ocena choroby przez lekarza</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	5,6	2,0	VAS; zakres: 0-10 gdzie 0 to nieaktywna choroba
Lovell 2008a - ADA+MTX		58,0	-	VAS; zakres: 0-100 gdzie 0 to nieaktywna choroba
Lovell 2008a - ADA		59,7	-	
Lovell 2000 - ETA	Mediana	7	-	zakres: 0-10 gdzie 0 to bardzo dobrą ocenę
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	61,4	20,7	VAS; zakres: 0-100 gdzie 0 to nieaktywna choroba
<b>ogólna ocena choroby przez pacjenta/opiekuna</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	4,4	2,3	VAS; zakres: 0-10 gdzie 0 to bardzo dobrą ocenę
Lovell 2008a - ADA+MTX		43,2	-	VAS; zakres: 0-100 gdzie 0 to bardzo dobrą ocenę
Lovell 2008a - ADA		53,4	-	
Lovell 2000 - ETA	Mediana	5	-	zakres: 0-10 gdzie 0 to bardzo dobrą ocenę
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	52,9	25,0	zakres: 0-100 gdzie 0 to bardzo dobrą ocenę*
<b>liczba stawów z aktywną chorobą</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	15,0	10,0	Bada no 73 stawy
Lovell 2008a - ADA+MTX		15,0	-	Bada no 75 stawów
Lovell 2008a - ADA		19,4	-	
Lovell 2000 - ETA	Mediana	28	-	Bada no 73 stawy
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	20,3	14,3	Bada no 71 stawów
<b>liczba stawów z ograniczeniem ruchu</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	12,2	10,6	Bada no 69 stawów
Lovell 2008a - ADA+MTX		12,7	-	
Lovell 2008a - ADA		14,3	-	
Lovell 2000 - ETA	Mediana	10	-	Bada no 71 stawów
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	17,6	14,4	Bada no 67 stawów
<b>wynik indeksu niepełnosprawności według Childhood Health Assessment Questionnaire</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	1,0	0,7	CHAQ; zakres 0-3; 0=brak niepełnosprawności
Lovell 2008a - ADA+MTX		0,9	-	
Lovell 2008a - ADA		1,2	-	
Lovell 2000 - ETA	Mediana	1,4	-	
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	1,4	0,74	
<b>szybkość sedymentacji erytrocytów [mm/h]</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	21,6	19,9	-
Lovell 2008a - ADA+MTX	-	-	-	-
Lovell 2008a - ADA	-	-	-	-
Lovell 2000 - ETA	Mediana	35	-	Norma przyjęta jako 1-30 mm/h dla kobiet oraz 1-13 dla mężczyzn.
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	34,8	25,5	Norma przyjęta jako 0-18 mm/h

Kryterium	Statystyka	Wartość	Odczylenie standardowe	Skala/zakres w jakim mierzo no daną wielkość
<b>Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	Średnia	1,1	2,2	Norma przyjęta jako 0-1,0 mg/dl
Lovell 2008a - ADA+MTX	Mediana	0,7	-	Norma przyjęta jako mediana poniżej 0,287 mg/dl
Lovell 2008a - ADA		0,8	-	
Lovell 2000 - ETA		3,5	-	
CHERISH - TOC+MTX	Średnia	2,36	3,36	Norma przyjęta jako 0-1,00 mg/dl

\*opis w badaniu sugeruje, że 0 oznacza bardzo złą ocenę, jednak w późniejszej części publikacji niższa ocena interpretowana jest jako poprawa oceny pacjenta.

Podczas badań dozwolone było stosowanie stałych niskich dawek kortykosteroidów. W Tab. 13 zestawiono średnie oraz maksymalne dopuszczalne dawki kortykosteroidów w badaniach zakwalifikowanych do analizy. Maksymalne dopuszczalne dawki były jednakowe we wszystkich badaniach. W badaniu golimumabu około 24% pacjentów przyjmowało średnią dawkę kortykosteroidów 5,3 mg/dzień. Średnie stosowane dawki w badaniach tocilizumabu i etanerceptu były podobne jak w badaniu golimumabu, ale w badaniach etanerceptu i tocilizumabu większy odsetek pacjentów przyjmował kortykosteroidy (odpowiednio 36% i 46%).

**Tab. 13. Porównanie średnich stosowanych dawek oraz maksymalnych dopuszczalnych dawek kortykosteroidów w badaniach zakwalifikowanych do analizy z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania.**

Badanie - lek	Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy	Średnia stosowana dawka kortykosteroidów, mg/dzień (SD)	Średnia stosowana dawka kortykosteroidów, mg/kg/dzień (SD)	Maksymalna dopuszczalna dawka kortykosteroidów
<b>FAZA I</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	24,3%	5,3 (2,8)	0,13 (0,07)	dawka kortykosteroidu równoważna max. 0,2 mg/kg/ dzień prednizonu lub 10 mg prednizonu (w zależności która dawka mniejsza)
Lovell 2008 - ADA+MTX	5%	-	-	
Lovell 2008 - ADA	2%	-	-	
Lovell 2000 - ETA	36%	5,6	-	
CHERISH-TOC+MTX	46%	-	0,13 (0,048)	

Badanie - lek	Odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy	Średnia stosowana dawka kortykosteroidów, mg/dzień (SD)	Średnia stosowana dawka kortykosteroidów, mg/kg/dzień (SD)	Maksymalna dopuszczalna dawka kortykosteroidów
<b>FAZA II</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	24,4%	5,6 (2,6)	0,14 (0,07)	dawka kortykosteroidu równoważna max. 0,2 mg/kg/ dzień prednizonu lub 10 mg prednizonu (w zależności która dawka mniejsza)
GO-KIDS - PLA+MTX	18,4%	4,0 (2,3)	0,10 (0,03)	
Lovell 2008 - ADA+MTX	5%	-	-	
Lovell 2008 - PLA+MTX	5%	-	-	
Lovell 2008 - ADA	0	-	-	
Lovell 2008 - PLA	4%	-	-	
Lovell 2000 - ETA	24%	6,5	-	
Lovell 2000 - PLA	50%	5,5	-	
CHERISH-TOC+MTX	bd	-	-	
CHERISH-PLA+MTX	bd	-	-	

Między badaniami występowały różnice w odsetku pacjentów stosujących MTX. W badaniu golimumabu oraz w analizowanej podgrupie badania adalimumabu wszyscy pacjenci przyjmowali MTX. W badaniu tocilizumabu większość pacjentów (79%) przyjmowało MTX. W badaniu etanerceptu stosowanie MTX nie było dozwolone. W Tab. 14 zebrano odsetki pacjentów stosujących MTX wraz ze średnią dawką. Ponadto zebrano odsetek pacjentów stosujących wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ . Takie leczenie stosowane było u 12,1% pacjentów z badania golimumabu oraz 29,8% pacjentów z badania tocilizumabu.

**Tab. 14. Porównanie średnich stosowanych dawek oraz maksymalnych dopuszczalnych dawek metotreksatu w badaniach zakwalifikowanych do analizy z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania**

Badanie - lek	Odsetek stosujących MTX	Średnia dawka MTX, mg/m <sup>2</sup> pc na tydzień (SD)	Średnia dawka MTX mg/tydzień (SD)	Odsetek pacjentów stosujących uprzednio TNF $\alpha$ ,
<b>FAZA I</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	100%	12,8 (3,3)	16,0 (5,0)	12,1% (adalimumab 1,2%, etanercept 9,2%, infliksymab 1,7%)
Lovell 2008 - ADA+MTX	100%	$\geq 10$	-	Brak wcześniejszego leczenia biologicznego
Lovell 2008 - ADA	0	-	-	
Lovell 2000 - ETA	0	-	-	
CHERISH-TOC+MTX	79%	13,0 (5,7)	-	29,8%
<b>FAZA II</b>				
GO-KIDS - GOL+MTX	100%	13,3 (3,4)	16,7 (5,4)	10,3% (etanercept 7,7%, infliksymab 2,6%)
GO-KIDS - PLA+MTX		12,6 (3,4)	15,4 (4,5)	11,8% (adalimumab 1,3%, etanercept 9,2%, infliksymab 1,3%)
Lovell 2008 - ADA+MTX	100%	$\geq 10$ , jak w fazie I	-	Brak wcześniejszego leczenia biologicznego
Lovell 2008 - PLA+MTX				
Lovell 2008 - ADA	0	-	-	
Lovell 2008 - PLA	0	-	-	
Lovell 2000 - ETA	0	-	-	
Lovell 2000 - PLA	0	-	-	
CHERISH-TOC+MTX	bd	-	-	
CHERISH-PLA+MTX	bd	-	-	bd

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

W badaniu GO-KIDS pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów bez zaostrzenia choroby w trakcie II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem badania) przyjmujących golimumab + MTX w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo + MTX. W niniejszym przeglądzie, aby zachować zgodność tego punktu końcowego z badaniami komparatorów, niejako „odwrócono” punkt końcowy, t.j. analizowano odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby. Punktami drugorzędowymi był odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg JIAACR30, JIAACR50, JIAACR70 oraz JIAACR90, zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych, odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą

oraz w remisji. W analizie *post-hoc* oceniano wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*).

W badaniu adalimumabu (Lovell 2008a) pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z grupy nieprzyjmujących MTX z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem). Punktami drugorzędowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawy wg JIA ACR30%/50%/70%/90%. Ponadto drugorzędowym był odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby przyjmujących MTX w fazie II oraz czas do momentu wystąpienia zaostrzenia choroby w fazie II.

W badaniu etanerceptu (Lovell 2000) pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 12 a 28 tygodniem). Punktami drugorzędowymi w badaniu Lovell 2000 był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30%/50%/70% oraz zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych.

W badaniu tocilizumabu (CHERISH) pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 40 tygodniem). Punktami drugorzędowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30%/50%/70%/90%, zmiany w kryteriach MIZS oraz odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą.

W Tab. 15 i Tab. 16 zebrano punkty końcowe ocenione w poszczególnych badaniach. W Tab. 17 przedstawiono definicję punktów końcowych w poszczególnych badaniach.

**Tab. 15. Punkty końcowe w poszczególnych badaniach.**

Badanie - lek	Pierwszorzędowny punkt końcowy	Drugorzędowe punkty końcowe
GO-KIDS - GOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów bez zaostrzenia choroby w trakcie II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem badania) przyjmujących golimumab + MTX w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo + MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawy wg JIA ACR30%, JIA ACR50%, JIA ACR70% oraz JIA ACR90,</li> <li>zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych,</li> <li>odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą oraz w remisji choroby,</li> <li>w analizie <i>post-hoc</i>: wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS</i>).</li> </ul>
Lovell 2008a - ADA	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z grupy nieprzyjmującej MTX z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawy wg JIA ACR30%/50%/70%/90%;</li> <li>odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby przyjmujących MTX w fazie II,</li> <li>czas do momentu wystąpienia zaostrzenia choroby w fazie II.</li> </ul>
Lovell 2000 - ETA	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 12 a 28 tygodniem).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawy wg JIA ACR30%/50%/70%,</li> <li>zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych.</li> </ul>
CHERISH - TOC	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 40 tygodniem).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawy wg JIA ACR30%/50%/70%/90%,</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w kryteriach MZS,</li> <li>• odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą.</li> </ul>
--	--	---

**Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach.**

Punkt końcowy	GOL	ADA	ETA	TOC
Zaostrzenie choroby podczas II fazy*	●	●	●	●
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 30	●	●	●	●
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 50	●	●	●	●
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 70	●	●	●	●
Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 90	●	●		●
Zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MZS względem wartości wyjściowych	●	●	●	●
Nieaktywna choroba	●			●
Remisja choroby	●			

\*W przypadku golimumabu jest to brak zaostrzenia choroby;  
kropka oznacza, że dany punkt końcowy oceniono w badaniu

Tab. 17. Definicje poszczególnych punktów końcowych ocenionych w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych.

Punkt końcowy	GOL	ADA	ETA	TOC
Zaostrzenie choroby	Pogorszenie o przynajmniej 30% w co najmniej 3 kryteriach odpowiedzi wg ACR w MZS oraz poprawa o co najmniej 30% w nie więcej niż jednym kryterium.	Pogorszenie o przynajmniej 30% w co najmniej 3 kryteriach odpowiedzi wg ACR w MZS oraz poprawa o co najmniej 30% w nie więcej niż jednym kryterium.	Pogorszenie o przynajmniej 30% w co najmniej 3 kryteriach odpowiedzi wg ACR w MZS i co najmniej 2 stawy z aktywnym zapaleniem oraz poprawa o co najmniej 30% w nie więcej niż jednym kryterium. Przy stosowaniu oceny lekarza lub pacjenta/opiekuna zmiana musiała wynosić co najmniej 2 jednostki (na 10 stopniowej skali).	Pogorszenie o przynajmniej 30% w co najmniej 3 kryteriach odpowiedzi wg ACR w MZS oraz poprawa o co najmniej 30% w nie więcej niż jednym kryterium.
Poprawa wg JIA ACR30/50/70/90	minimum 30%/50%/70%/90% poprawa w co najmniej trzech z sześciu kryteriów MZS oraz co najmniej 30% pogorszenie w nie więcej niż jednym kryterium.	minimum 30%/50%/70%/90% poprawa w co najmniej trzech z sześciu kryteriów MZS oraz co najmniej 30% pogorszenie w nie więcej niż jednym kryterium.	minimum 30%/50%/70%/90% poprawa w co najmniej trzech z sześciu kryteriów MZS oraz co najmniej 30% pogorszenie w nie więcej niż jednym kryterium.	minimum 30%/50%/70%/90% poprawa w co najmniej trzech z sześciu kryteriów MZS oraz co najmniej 30% pogorszenie w nie więcej niż jednym kryterium.
Nieaktywna choroba	Nieaktywna choroba definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10),</li> <li>brak stawów z aktywnym zapaleniem,</li> <li>brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby,</li> <li>brak zapalenia błony naczyniowej oka,</li> <li>wyniki szybkości sedymentacji erytrocytów powyżej 20 mm/h,</li> <li>czas trwania porannej sztywności poniżej 15 minut.</li> </ul>	-	-	Nieaktywna choroba definiowana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>brak aktywności choroby w ocenie lekarza,</li> <li>brak stawów z aktywnym zapaleniem,</li> <li>brak zapalenia błony naczyniowej oka,</li> <li>wyniki szybkości sedymentacji erytrocytów powyżej 20 mm/h,</li> </ul>
Remisja choroby	Nieaktywna choroba utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy w trakcie przyjmowania leków.	-	-	-



#### 4.2.4.1 Opis kryteriów, skal i kwestionariuszy użytych w badaniach

Kryteriami odpowiedzi wg ACR w MIZS (nowa nazwa - JIA ACR, stara nazwa - ACR Pedi), zdefiniowanymi zgodnie z kryteriami Gianniniego, są:

- ogólna ocena choroby przez lekarza w skali VAS,
- ogólna ocena choroby przez pacjenta/opiekuna w skali VAS,
- liczba stawów z aktywną chorobą (opuchnięte, ograniczenie ruchu, ból, wrażliwość stawów);
- liczba stawów z ograniczeniem ruchu;
- wynik indeksu niepełnosprawności według CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*);
- Laboratoryjna ocena stanu zapalnego (szybkość sedymentacji erytrocytów lub stężenie białka C-reaktywnego w surowicy) (Rutkowska-Sak 2012, Giannini 1997).

Początkowe wartości wyżej wymienionych kryteriów dla wszystkich badań przedstawiono w Tab. 12. W badaniach GO-KIDS, Lovell 2000 oraz CHERISH jako laboratoryjną ocenę stanu zapalnego zastosowano szybkość sedymentacji erytrocytów. W badaniu Lovell 2008 zastosowano stężenie białka C-reaktywnego w surowicy.

Skala VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, wizualna skala analogowa) to metoda oceny subiektywnego parametru lub cechy (np. bólu) która może przybierać ciągłe wartości nie dające się zmierzyć dostępnymi urządzeniami. Skala najczęściej przybiera wartości od 0 do 10 cm (lub od 0 do 100 mm).

CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*) umożliwia choremu samodzielną ocenę zdolności wykonania poszczególnych czynności. Kwestionariusz CHAQ pozwala ocenić dwa wskaźniki: niepełnosprawność oraz dyskomfort. We włączonych badaniach wykorzystuje się wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza CHAQ tzw. indeks upośledzenia CHAQ (ang. *CHAQ Disability Index*). Jest to kwestionariusz składający się z 30 pytań podzielonych na 8 części dotyczących codziennej aktywności:

- ubieranie się i mycie,
- poranne wstawanie,
- jedzenie,
- chodzenie,
- higiena osobista,
- podnoszenie,
- chwytanie,
- czynności ruchowe.

Pacjent (lub opiekun) ocenia powyższe czynności w czterostopniowej skali od 0 do 3. Tym samym określa stopień trudności ich wykonania: 0 - brak trudności, 3 - brak możliwości wykonania czynności. Wynik to średnia z najwyższych ocen z każdej kategorii. Im niższy

wynik tym lepsza sprawność chorego. Przykład wzoru kwestionariusza CHAQ przedstawiono w aneksie 8.11 (Rutkowska-Sak 2012).

Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, JADAS) składa się z 4 zmiennych:

- oceny aktywności choroby przez lekarza mierzonej na skali VAS o zakresie 0-10,
- oceny samopoczucia dziecka mierzonej przez pacjenta lub opiekuna na skali VAS o zakresie 0-10,
- liczby stawów, w których występuje obrzęk lub, w przypadku braku obrzęku, ograniczenie ruchomości i zwiększona temperatura, ból lub tkliwość. Ocenie można poddać 10, 27 lub 71 stawów co daje odpowiednio JADAS10, JADAS27 lub JADAS71,
- wartość szybkości sedymentacji erytrocytów sformatowana do skali 0-10.

Wynik stanowi suma punktów ze wszystkich zmiennych. Wynik końcowy różni się w zależności od liczby badanych stawów. W przypadku JADAS10 maksymalny wynik to 40. W przypadku JADAS27 maksymalny wynik to 57 a dla JADAS 71 maksymalny wynik to 101.

## 4.2.5 Heterogeniczność badań

### 4.2.5.1 Heterogeniczność konstrukcji badań

Wszystkie cztery badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań typu *withdrawal trial* (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) i charakteryzowały się ogólnie podobną, trójfazową konstrukcją (I: otwarta faza wstępna - z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów, II: zaślepiona faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego - pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo, III: otwarta faza przedłużona - z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów). Poza tym ogólnym podobieństwem, zakwalifikowane badania charakteryzowały się znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania. Powyższe źródła heterogeniczności zostaną omówione w kolejnych podrozdziałach.

Pierwsza zidentyfikowana różnica dotyczy długości fazy I. W trzech badaniach (GOL, ADA, TOC) długość fazy wstępnej wynosiła 16 tygodni, podczas gdy w badaniu ETA była o 25% krótsza - 12 tygodni (Tab. 18; Ryc. 2).

Większe różnice dotyczyły długości fazy II. Faza randomizowanego odstawienia trwała 16 tygodni w badaniu ETA, o 50% dłużej w badaniu TOC (24 tyg.) i o 100% dłużej w badaniach GOL i ADA (32 tyg.).

W efekcie, na koniec fazy II, pacjenci którzy zostali zrandomizowani do podtrzymania leczenia aktywnego, otrzymywali aktywne leczenie od 28 tyg. (ETA), przez 40 tyg. (TOC) i aż 48 tyg. w badaniach GOL oraz ADA.

Połączenie powyższych danych z wiedzą o względnym nasileniu stanu zapalnego w populacjach pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych badań (ETA pacjenci z największym nasileniem stanu zapalnego - wyjściowe CRP średnio 3,5 mg/dl, liczba stawów z aktywną chorobą - 28, ogólna ocena aktywności choroby - 7/10; GOL - pacjenci z najmniejszym nasileniem stanu zapalnego - wyjściowe CRP średnio 1,1 mg/dl, liczba stawów z aktywną chorobą - 15, ogólna ocena aktywności choroby - 5,6/10), pozwala interpretować różnice w wynikach fazy I i fazy II badań. Spoglądając na wyniki fazy I i analizując odsetek

pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIA ACR30, 50 czy 70 (Ryc. 12, Ryc. 13, Ryc. 14) można odnieść wrażenie, że ETA charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż GOL+MTX lub TOC+MTX. Taki wniosek wydaje się być przedwczesny, jeśli będziemy pamiętać o tym, że pacjenci w badaniu ETA charakteryzowali się największą wyjściową intensywnością stanu zapalnego, a faza leczenia wstępnego była w badaniu ETA o 25% krótsza niż w badaniach pozostałych leków biologicznych. Prawdopodobnie faza ta była w badaniu ETA za krótka by u tak ciężkich pacjentów osiągnąć poziom odpowiedzi podobny do poziomu, który obserwowano w badaniach pozostałych leków.

Inną różnicą, którą należy mieć na uwadze interpretując wyniki badań, jest fakt stosowania lub nie leczenia skojarzonego z metotreksatem (MTX). Leczenie skojarzone z MTX było stosowane w badaniach: GOL, ADA (jedna grupa badana, połowa pacjentów całego badania) oraz TOC (większość, a dokładnie 79% badanych). Monoterapia lekiem biologicznym była stosowana w badaniach: ETA oraz ADA (druga grupa badana, druga połowa pacjentów całego badania; wyniki dla obu grup - z lub bez MTX raportowano oddzielnie). Analizując zestawienie wyników fazy I (Ryc. 16) można dostrzec, że większe znaczenie miało czy lek biologiczny był stosowany w skojarzeniu z metotreksatem (lepsze wyniki) czy też stosowany w monoterapii (gorsze wyniki), niż to który konkretnie lek biologiczny stosowano. Odsetek pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w fazie wstępnej był podobny i niski w grupach z leczeniem skojarzonym (od 11 do 11,8%) i jednocześnie podobny i wysoki w grupach z monoterapią (od 26,1 do 32,6%; Tab. 19).

Efektom konstrukcji badania ETA (krótka faza wstępna, pacjenci z dużym nasileniem stanu zapalnego) był zauważony powyżej wysoki odsetek pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie - 26,1% i zgodnie z protokołem badania nie mogli być zakwalifikowani do fazy randomizowanego odstawienia. W konsekwencji w badaniu ETA oraz grupie monoterapii w badaniu ADA do fazy randomizowanego odstawienia zakwalifikowało się odpowiednio tylko 74% i 67% pacjentów (Tab. 20), podczas gdy zgodnie z zasadami EBM umowna granica odsetka pacjentów, którzy powinni dotrzeć do końca badania by badanie uznać za wiarygodne powinna wynosić min. 80%. Tak czy inaczej, tak wysokie odsetki pacjentów odsianych z badań (26-33%), w porównaniu z pozostałymi trzema grupami (11-12%), mogą stanowić o bardziej intensywnej selekcji pacjentów potencjalnie odpowiadających na leczenie biologiczne przed rozpoczęciem fazy randomizowanej w badaniu ETA oraz grupie monoterapii w badaniu ADA.

Wracając do wątku krótkiej długości leczenia w fazie I, wysokiej wyjściowej intensywności stanu zapalnego, względnie gorszych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi wyników ETA w fazie I oraz intensywnej selekcji pacjentów przed fazą II, można zrozumieć dlaczego grupa, która kontynuowała ETA w fazie II, wciąż się poprawiała (odpowiedź JIA ACR30: z 74% na koniec fazy I do 80% na koniec fazy II; odpowiedź JIA ACR50: z 64% na koniec fazy I do 72% na koniec fazy II), podczas gdy w przypadku wszystkich pozostałych leków biologicznych, grupy z podtrzymaniem leczenia aktywnego w fazie II odnotowały zmniejszenie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź JIA ACR30 i JIA ACR50 na koniec fazy II, w porównaniu z końcem fazy I. Nie bez znaczenia jest tu skumulowany czas leczenia aktywnego i pomiaru wyników na koniec fazy II: 28 tyg. w badaniu ETA w porównaniu do 40 tyg. w badaniu TOC oraz 48 tyg. w badaniach GOL i ADA (w 28. tyg. odpowiedź na leczenie u „ciężkich” pacjentów leczonych monoterapią ETA wciąż się rozwijała, podczas gdy okres obserwacji rzędu 40-48 tyg. powodował, że w pozostałych badaniach u części pacjentów obserwowano już stopniową utratę pełnej skuteczności leczenia biologicznego).

**Tab. 18. Podsumowanie długości trwania poszczególnych faz w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Lek	Czas trwania (tygodnie)				
		I fazy	II fazy	III fazy	I i II fazy łącznie	Trzech faz łącznie
GO-KIDS	GOL	16	32	48 (do 112 tyg.)	48	96 (do 160 tyg.)
Lovell 2008a	ADA	16	32	104	48	152
Lovell 2000	ETA	12	16	od 68 do 96	28	od 96 do 124
CHERISH	TOC	16	24	64	40	104

**Tab. 19. Porównanie odsetka pacjentów, którzy wypadli z badania przed randomizacją do fazy II, w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Leczenie w fazie I	Pacjenci, którzy odpadli z badania przed randomizacją do fazy II	
		n	%
GO-KIDS	GOL+MTX	19	11,0
Lovell 2008a	ADA+MTX	10	11,8
	ADA	28	32,6
Lovell 2000	ETA	18	26,1
CHERISH	TOC+MTX	22	11,7

**Tab. 20. Porównanie odsetka pacjentów przechodzących do kolejnych faz w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Leczenie w fazie I	Liczebność w:			% pacjentów z fazy I w fazie II	% pacjentów z fazy I w fazie III
		fazie I	fazie II	fazie III		
GO-KIDS	GOL+MTX	173	154	145	89%	84%
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	75	71	88%	84%
	ADA	86	58	57	67%	66%
Lovell 2000	ETA	69	51	58	74%	84%
CHERISH	TOC+MTX	188	166	160	88%	85%

Ryc. 2. Porównanie badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem długości trwania (kolor zielony - faza wstępna - leczenia aktywnego wszystkich pacjentów, żółty - faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego, niebieski - faza przedłużona - leczenia aktywnego wszystkich pacjentów metodą otwartą).



#### 4.2.5.2 Heterogeniczność konstrukcji faz II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego)

Badania zakwalifikowane do przeglądu systematycznego były podobne co do budowy ogólnej - wszystkie miały charakter typu „*withdrawal trial*”, z trzema fazami: I - wprowadzającą, II - fazą randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego oraz III - fazą kontynuacji leczenia aktywnego metodą otwartą. Jednocześnie, pewne pozornie niewielkie różnice w konstrukcji faz II - schemat postępowania w przypadku zaostrzenia u pacjenta z randomizowanego do grupy placebo (podsumowane w Tab. 21), decydują o dużej odmienności badań i niewielkiej porównywalności wyników faz II.

W badaniach ETA (Lovell 2000) oraz TOC (CHERISH), w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kończył udział w fazie randomizowanej i przechodził do fazy III.

W badaniu ADA (Lovell 2008a), w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kontynuował przyjmowanie placebo do końca fazy II (czyli do ukończenia 48 tyg.).

W badaniu GOL (GO-KIDS), w przypadku zaostrzenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent kontynuował II fazę badania do końca 48 tygodnia, ale od momentu zaostrzenia przyjmował leczenie aktywne. Taka sytuacja dotyczyła 33 z 76 (43,4%) pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego.

W efekcie powyższych rozwiązań, wyniki fazy II dla pacjentów z grupy placebo, którzy mieli zaostrzenie odzwierciedlają - w przypadku:

- ETA i TOC - stan w momencie zaostrzenia,
- ADA - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale pacjent do końca fazy II przyjmował placebo,
- GOL - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale od momentu zaostrzenia pacjent przyjmował leczenie aktywne (GOL). Taka sytuacja dotyczyła 43,4% pacjentów z grupy placebo. W oparciu o Figure 3A z publikacji GO-KIDS, można stwierdzić, że blisko 20% pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego miało zaostrzenie już w 20 tyg. badania (4 tygodnie po rozpoczęciu fazy II). W przypadku tej grupy pacjentów, wyniki fazy II choć zaliczane do grupy PLA, odzwierciedlają sekwencję leczenia:

- 16 tyg. leczenia GOL w fazie I,
- 4 tyg. przyjmowania placebo w fazie II,
- 28 tygodni leczenia GOL w fazie II.

Podsumowując, w badaniu GO-KIDS, u znacznego odsetka pacjentów z grupy PLA (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie GOL, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania PLA. To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, wpływa na całkowity brak zasadności porównywania wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 21. Zestawienie różnic w konstrukcji faz randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego o potencjalnym wpływie na wyniki i ich interpretację.

Badanie	Badana interwencja	Modyfikacja leczenia w grupie placebo w przypadku zaostrzenia	Moment końca fazy randomizowanej	Pomiar punktów końcowych (np. JIA ACR) w fazie randomizowanej	Konsekwencje konstrukcji badania dla pacjentów z grupy placebo
GO-KIDS	GOL+MTX	zmiana na GOL+MTX	koniec 48 tyg.	w 48 tyg.	pacjenci z grupy placebo z zaostrzeniem (n=33) mają zmianę leczenia na GOL+MTX jeszcze w ramach fazy II. Pomiar wyników fazy II (z wyjątkiem faktu wystąpienia zaostrzenia; dotyczy np. ACR) ma miejsce w 48 tyg. Wyniki fazy II z grupy placebo odzwierciedlają w przypadku 33 z 76 pacjentów (43,4%) również konsekwencje leczenia golimumabem (nawet 7-miesięcznego - część zmian terapii miała miejsce już w 20 tyg. badania; patrz Figure 3A w badaniu GO-KIDS).
Lovell 2008a	ADA+MTX lub ADA	bez zmian, kontynuacja placebo do końca II fazy	koniec 48 tyg.	w 48 tyg.	pacjenci z zaostrzeniem kontynuują przyjmowanie placebo do końca 48 tyg., kiedy wykonywany jest pomiar wyników
Lovell 2000	ETA	koniec II fazy badania, wejście w fazę III	zaostrzenie lub koniec 28 tyg.	w przypadku zaostrzenia i wcześniejszego przerwania fazy randomizowanej - imputacja metodą last observation carried forward (LOCF), czyli z momentu zaostrzenia	pacjenci z zaostrzeniem mają pomiar wyników fazy II w momencie zaostrzenia
CHERISH	TOC+MTX	koniec II fazy badania, wejście w fazę III	zaostrzenie lub koniec 40 tyg.	w przypadku zaostrzenia - pomiar z momentu zaostrzenia	pacjenci z zaostrzeniem mają pomiar wyników fazy II w momencie zaostrzenia

### 4.2.5.3 Heterogeniczność populacji

Pomimo dużego podobieństwa populacji badanych pod względem średniego wieku (ok. 11 lat) oraz odsetka uczestników płci żeńskiej (od 63 do 80%), populacje w badaniach włączonych do przeglądu różniły się odsetkiem pacjentów z negatywnym czynnikiem reumatoidalnym (52% w badaniu GO, od 71% do 78% w pozostałych badaniach; Tab. 10) oraz wyjściową intensywnością stanu zapalnego w przebiegu MZS (Tab. 22).

Pacjenci w badaniu GO-KIDS charakteryzowali się niską wyjściową intensywnością stanu zapalnego: liczba stawów z aktywną chorobą - 15 (w porównaniu do 28 w badaniu ETA), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości - 12 (w porównaniu do 18 w badaniu TOC), relatywnie dobra ocena sprawności wg CHAQ - 1,0 (w porównaniu do 1,4 w badaniach ETA i TOC), relatywnie dobrą oceną choroby przez pacjenta/opiekuna - 4,4 punkty (w porównaniu do 5 w badaniu ETA i 5,3 w badaniu TOC), relatywnie dobrym wynikiem oceny aktywności choroby wg lekarza - 5,6 (w porównaniu do 7 w badaniu ETA), relatywnie niskim OB. - 21,6 mm/h (w porównaniu do średnio 35 mm/h w badaniach ETA i TOC; przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 15 mm/h).

**Tab. 22. Porównanie wyjściowej charakterystyki pacjentów w zakresie kryteriów klinicznych uwzględnianych w ocenie odpowiedzi na leczenie JIA ACR, w badaniach włączonych do opracowania.**

	Golimumab	Adalimumab	Etanercept*	Tocilizumab
Liczebność populacji faza wstępna/faza randomizowanego odstawienia	173/154	85/80	69/51	188/163
Liczba stawów z aktywną chorobą	15	15	28	20
Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości	12	13	10	18
CHAQ	1,0	0,9	1,4	1,4
Ogólna ocena choroby przez pacjenta/opiekuna (0-10 cm)	4,4	4,3	5	5,3
Ogólna ocena choroby przez lekarza (0-10 cm)	5,6	5,8	7	6,1
Szybkość sedymentacji erytrocytów [mm/h]	21,6	-	35	35
Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	1,1 (powyżej 1,0 u 20,5% pacjentów)	0,7**	3,5	2,3 (powyżej 1,0 u 78% pacjentów)

\*wartości dla etanereptu podane są jako mediany; wartości dla golimumabu, adalimumabu i tocilizumabu podane są jako średnie; \*\*mediana

Na niską aktywność stanu zapalnego dobitnie wskazuje analiza wyjściowego poziomu CRP, który wynosił średnio 1,1 mg/dl w badaniu GO-KIDS oraz średnio 2,3 mg/dl w badaniu CHERISH (TOC) oraz 3,5 mg/dl w badaniu Lovell 2000 (ETA; przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 0,5 mg/dl). Analizując wyjściowy rozkład CRP, widać że u jedynie 19,5%



pacjentów w badaniu GOL poziom CRP wynosił 1 mg/dl lub więcej, podczas gdy w badaniu TOC poziom powyżej 1 mg/dl stwierdzono u 78% chorych (Ryc. 3). Jedynie 33,1% pacjentów w badaniu GO-KIDS miało poziom CRP równy 0,5 mg/dl lub większy (czyli przekraczało normę funkcjonującą w laboratoriach Synevo w Polsce; Ryc. 3).

Niska wyjściowa aktywność stanu zapalnego pacjentów w badaniu GO-KIDS wiązała się z relatywnie mniejszą podatnością na leczenie biologiczne w grupach z leczeniem aktywnym oraz relatywnie dobrymi wynikami osiąganymi przez pacjentów z grupy placebo. Przykładowo, w grupie placebo badania ETA, w fazie randomizowanej, mediana czasu do zaostrzenia choroby wyniosła 28 dni, podczas gdy w grupie placebo w badaniu GOL była ponad trzy razy dłuższa - 95,6 dnia (Ryc. 4).

W fazie randomizowanej badania, zaostrzenia doświadczyło ok. 47,4% pacjentów z grupy placebo badania GOL (Ryc. 5, Tab. 33), w porównaniu do 64,9% w grupie placebo badania ADA (grupy z leczeniem skojarzonym z MTX; Ryc. 6), czy 80,8% w grupie placebo badania ETA (Ryc. 7).

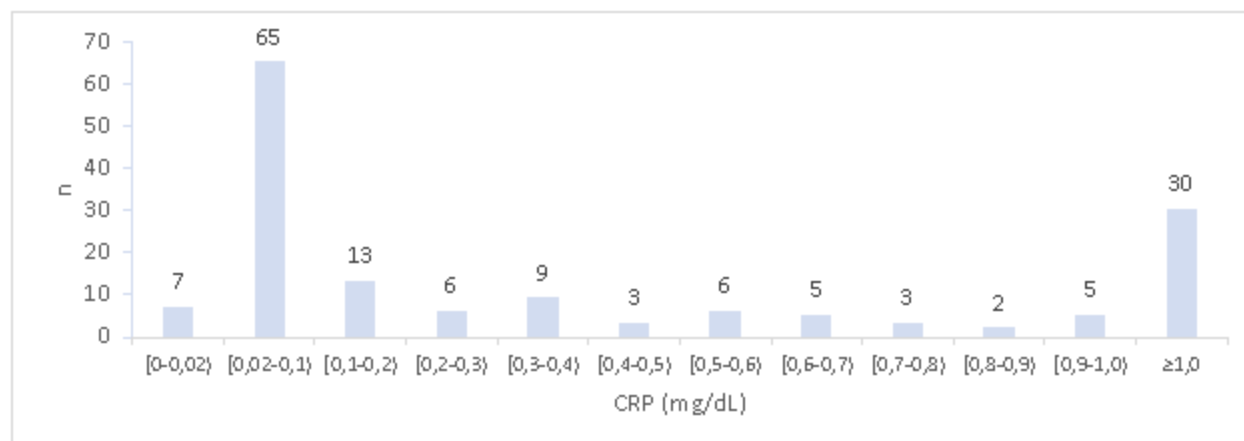
Spośród wszystkich grup placebo, ta z badania GO-KIDS charakteryzowała się najwyższym odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIA ACR30 (55,3% w porównaniu z 32,1% dla ADA; Ryc. 8), JIA ACR50 (53,9% w porównaniu z 23,1% dla ETA; Ryc. 9), JIA ACR70 (47,4% w porównaniu do 19,2% dla ETA; Ryc. 10), a także JIA ACR90 (31,6% w porównaniu dla 17,9% dla ADA; Ryc. 11). Jedną z potencjalnych przyczyn takiego stanu rzeczy była możliwość przejścia pacjentów z grupy placebo badania GO-KIDS do leczenia aktywnego, w fazie II w przypadku wystąpienia zaostrzenia, przy czym wyniki 33/76 pacjentów, którzy dokonali takiego przejścia, były, pomimo leczenia golimumabem, wciąż zliczane do grupy placebo (patrz powyższy podrozdział).

#### **4.2.5.4 Podsumowanie analizy heterogeniczności badań**

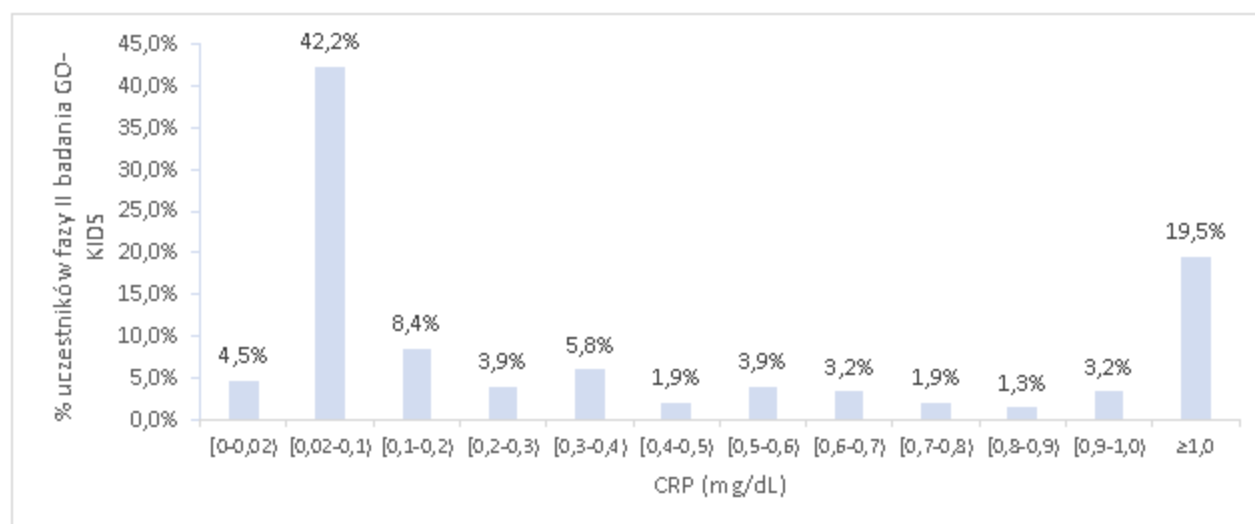
Omówione powyżej źródła heterogeniczności sprawiają, że cztery zakwalifikowane do przeglądu badania kliniczne są w dużym stopniu nieporównywalne. Wyniki porównań o charakterze ilościowym wskazywałyby przede wszystkim na różnice w konstrukcji i charakterystyce grup badanych. Wyniki porównań jakościowych korespondują z omówionymi powyżej źródłami heterogeniczności. Obarczone najmniejszym zafałszowaniem jest porównanie jakościowe wyników faz I. Wskazuje ono przede wszystkim na różnice pomiędzy wyższą skutecznością terapii skojarzonych z MTX, w porównaniu do monoterapii, przy mniejszym znaczeniu wyboru indywidualnego leku biologicznego. W badaniu GO-KIDS, u znacznego odsetka pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania placebo. To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, wpływa na całkowity brak zasadności przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Ryc. 3. Poziom CRP wśród uczestników fazy II badania GO-KIDS (N=154) w momencie rozpoczęcia badania: (A) liczby pacjentów w poszczególnych przedziałach CRP (B) odsetki pacjentów w poszczególnych przedziałach CRP (C) skumulowany odsetek pacjentów z CRP równym lub wyższym konkretnej wartości (Źródło: opracowanie własne na podstawie Table 6 str. 29 dokumentu EMA/CHMP/404217/2016).

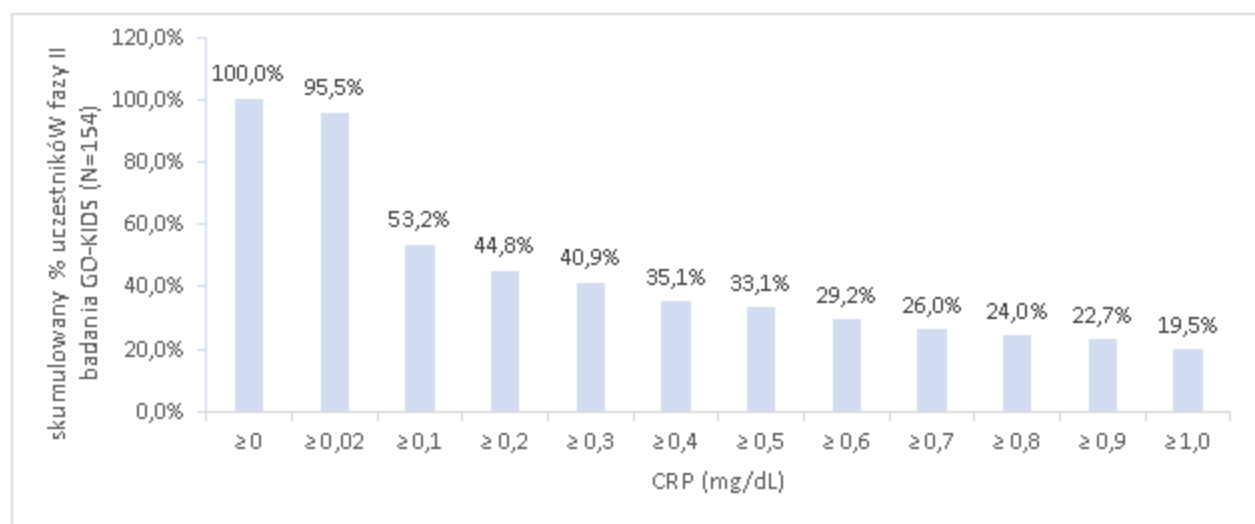
A



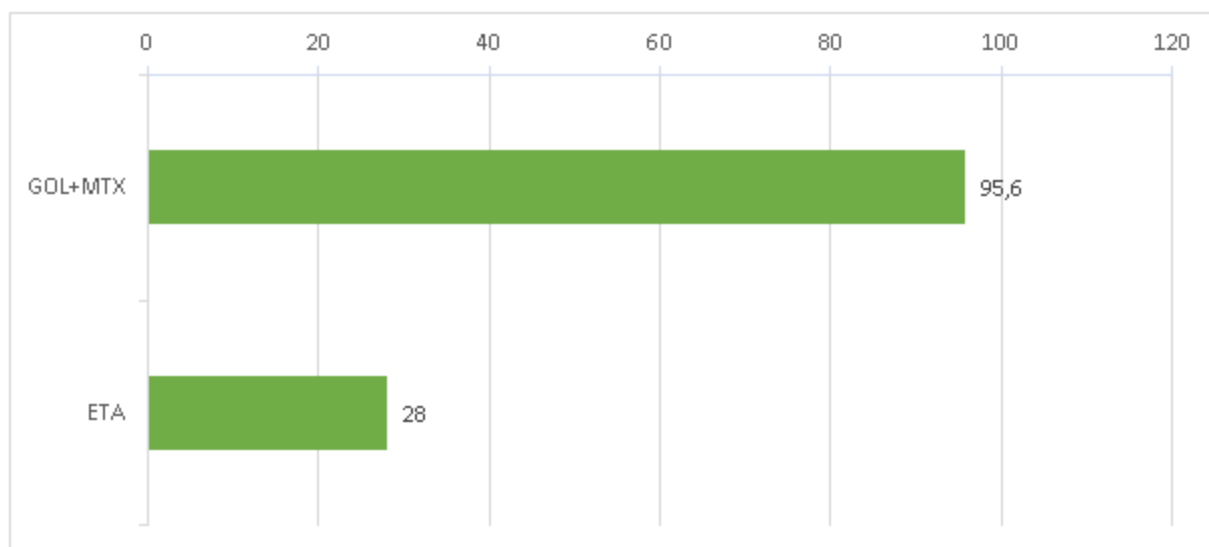
B



C

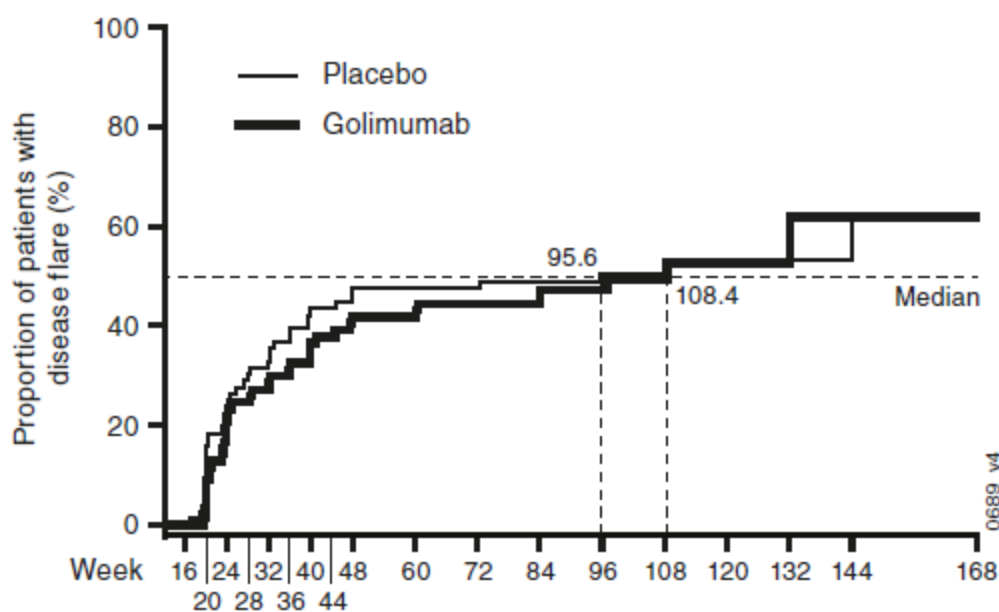


Ryc. 4. Mediana czasu (w tygodniach) do zaostżenia MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w grupach placebo w badaniach golimumabu i etanerceptu włączonych do przeglądu systematycznego.



W badaniu ETA prawie wszyscy pacjenci z grupy PLA doznają zaostżenia choroby w ciągu czterech miesięcy

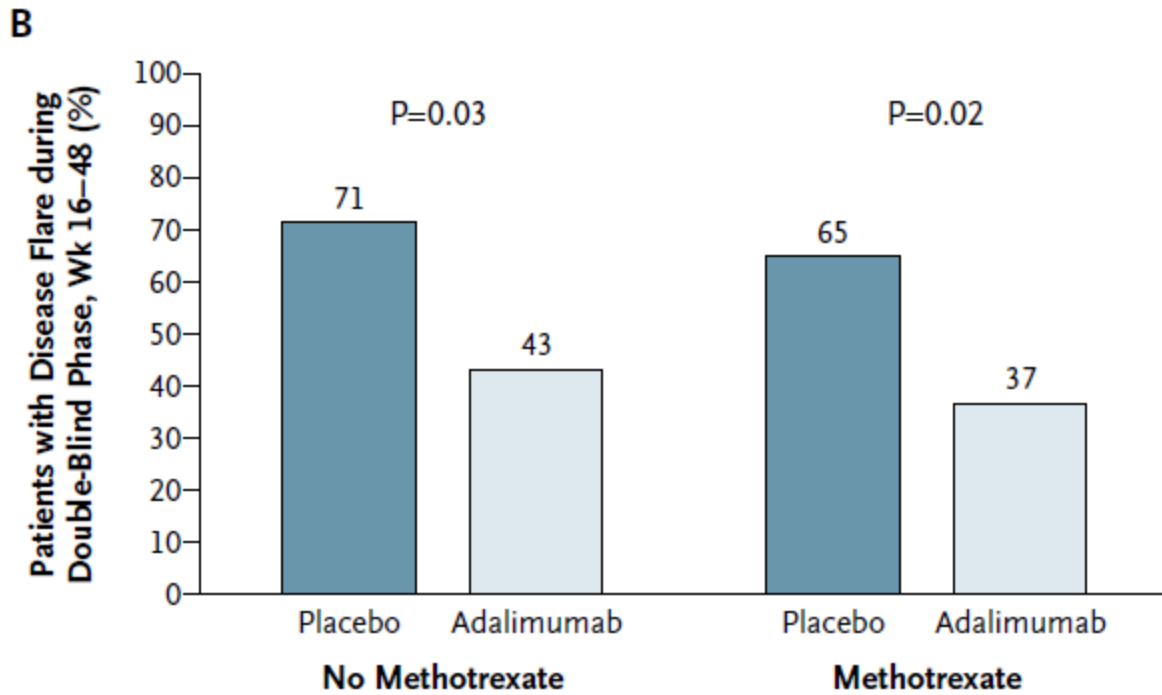
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do zaostżenia MIZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu golimumabu (GO-KIDS).



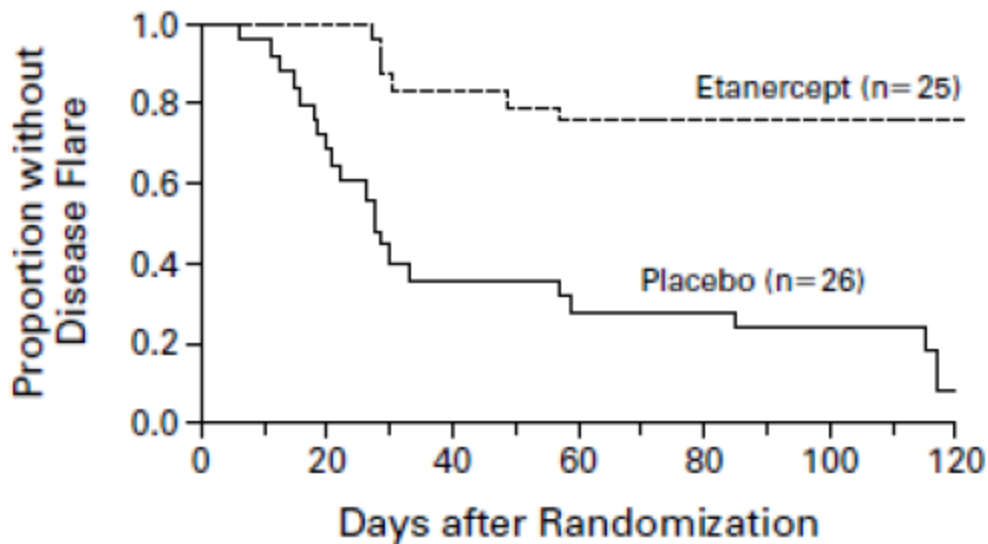
Patients at risk

Placebo	76	72	58	54	52	47	44	43	42	40	40	37	29	18	8	6	5	0
Golimumab	78	74	61	57	55	52	51	47	45	44	41	41	30	16	10	5	4	0

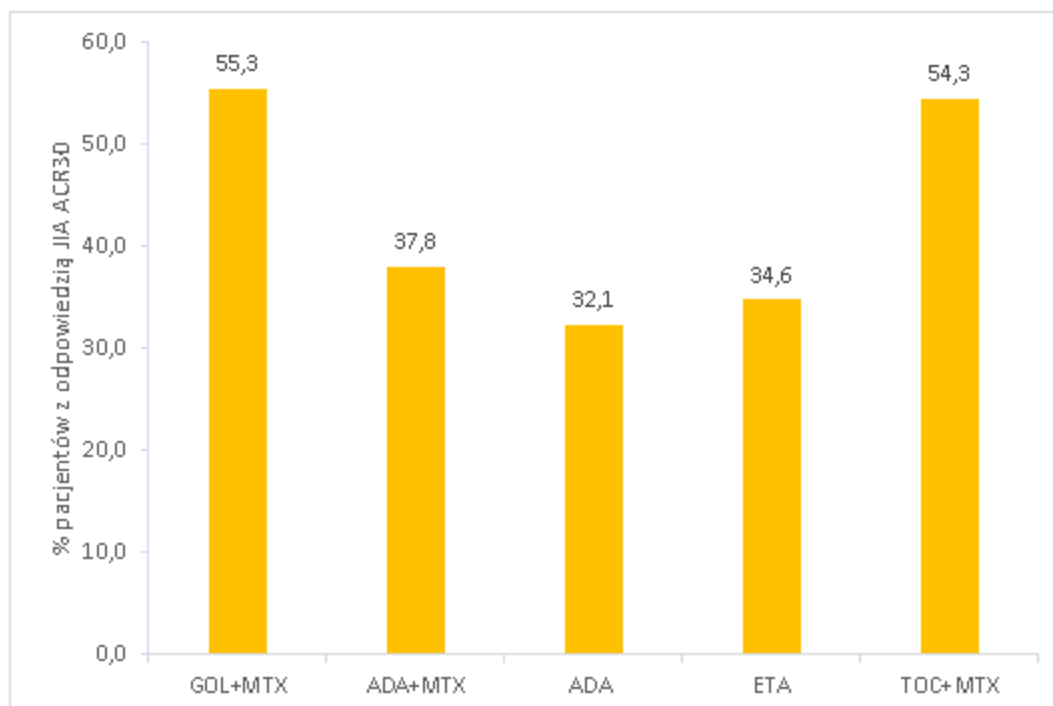
Ryc. 6. Prawdopodobieństwo zaostrzenia MIZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu adalimumabu (Lovell 2008a).



Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez zaostrzenia MIZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu etanerceptu (Lovell 2000).



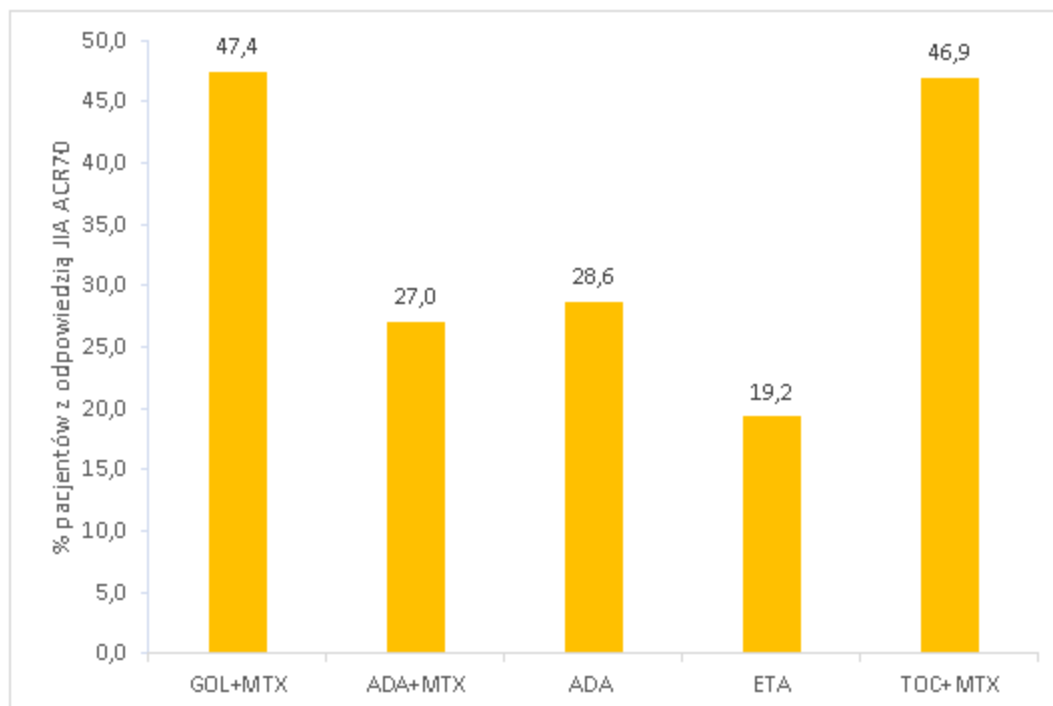
Ryc. 8. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



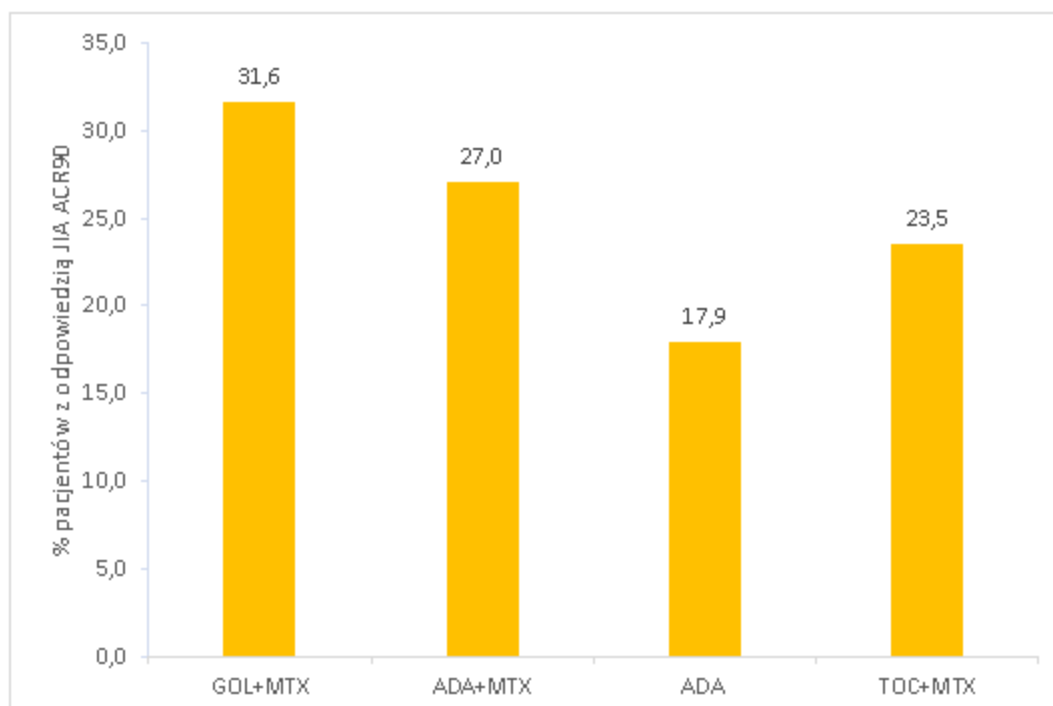
Ryc. 9. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



**Ryc. 10.** Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



**Ryc. 11.** Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



## 4.2.6 Ocena skuteczności

Skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu MIZS oceniano w jednym badaniu klinicznym - GO-KIDS. Skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów w porównaniu z placebo oceniano w trzech badaniach klinicznych (po jednym dla każdego komparatora). Wszystkie cztery badania kliniczne miały rzadko stosowaną konstrukcję - badania z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego (badanie typu *withdrawal trial*). Każde z badań uwzględniało trzy fazy leczenia:

1. Fazę I, inaczej fazę wstępną, w której wszyscy pacjenci przyjmowali badany lek przez okres 16 (GOL, ADA, TOC) lub 12 tygodni (ETA).
2. Fazę II, inaczej fazę randomizowanego odstawienia, w której pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie I (we wszystkich badaniach stosowano to samo kryterium odpowiedzi na leczenie - uzyskanie odpowiedzi według kryterium JI ACR30) byli randomizowani do zaślepionej kontynuacji lub odstawienia leczenia aktywnego. Pacjenci przydzieleni do grupy z odstawieniem leczenia aktywnego otrzymywali placebo. Poszczególne badania różniły się długością fazy randomizowanej: od 16 tyg. (ETA), poprzez 24 tyg. (TOC) do 32 tyg., czyli dwa razy dłużej niż dla ETA (ADA, GOL).
3. Fazę III, inaczej fazę przedłużoną, w której wszyscy pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia aktywnego stosowanego w fazie I w sposób otwarty.

Zastosowanie powyższej, dość nietypowej w ocenie technologii medycznych, konstrukcji badań miało na celu minimalizację ekspozycji na placebo. Było to wymogiem stawianym przez komisje etyczne przeprowadzenia badań wśród dzieci (nawet od 2. roku życia), chorujących na chorobę przewlekłą, o znanym skutecznym leczeniu.

Ze względu na odmienność konstrukcji poszczególnych faz badań, wyniki dotyczące skuteczności zostaną przedstawione w podziale na fazy, w których następował pomiar punktów końcowych.

### 4.2.6.1 Faza I (wstępna): aktywne leczenie wszystkich pacjentów

We wszystkich czterech badaniach włączonych do przeglądu, w fazie wstępnej wszyscy pacjenci otrzymywali w sposób otwarty leczenie aktywne. W większości badań faza I trwała 16 tygodni, jedynie w przypadku ETA - 12 tygodni. Ocena skuteczności prowadzono począwszy od 2. tygodnia (ETA, TOC) lub 4. tygodnia (GOL; ze względu na sposób podawania leku - raz na cztery tygodnie). W badaniach GOL i TOC stosowano leczenie skojarzone z metotreksatem (MTX). W badaniu ETA pacjenci nie mogli otrzymywać MTX. W badaniu ADA, pacjenci wchodzący do fazy I zostali zrandomizowani do leczenia z lub bez MTX (wyniki obu grup będą raportowane oddzielnie).

Ponieważ fazy wstępne badań były prowadzone bez udziału grup kontrolnych brak jest możliwości przeprowadzenia testów statystycznych pod kątem istotności statystycznej różnic między grupami. Niemniej, zestawienie wyników dla pięciu grup terapeutycznych z czterech zakwalifikowanych badań i analiza jakościowa uzyskanych poziomów odpowiedzi oraz dynamiki uzyskiwania tej odpowiedzi, pozwala na wyciągnięcie pewnych wiarygodnych wniosków pod kątem podobieństw i różnic.

#### 4.2.6.1.1 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi)

Wyniki dotyczące odpowiedzi według kryteriów JIA ACR (inna nazwa - ACR PEDI), jako jedyne, były raportowane we wszystkich trzech fazach, dla wszystkich czterech omawianych leków.

##### 4.2.6.1.1.1 JIA ACR30 (odpowiedź na leczenie)

We wszystkich czterech badaniach, odpowiedź według najłagodniejszego kryterium ACR, czyli JIA ACR30, stanowiła warunek uznania, że pacjent „odpowiada na leczenie” i może zakwalifikować się do fazy II.

Badane leki, o ile były stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium JIA ACR30, na poziomie ok. 90% (dokładnie 89 - 94%; Tab. 23).

Jeżeli były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi JIA ACR30 był niższy i wynosił ok. 75%.

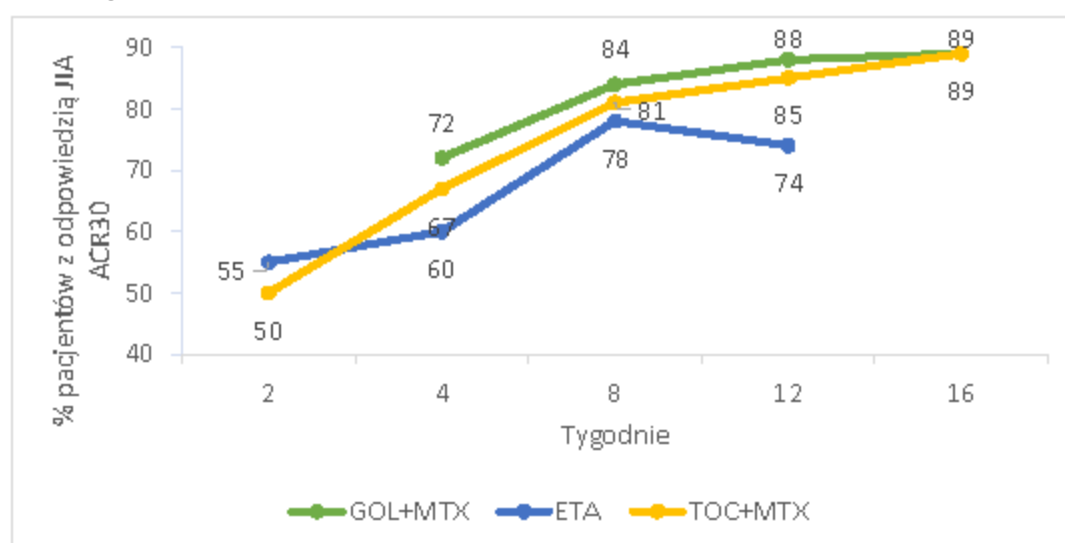
Efekt wdrożenia leczenia był widoczny już od pierwszej wizyty kontrolnej. Stopniowo coraz więcej pacjentów uzyskiwało odpowiedź na leczenie. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR30 była zbliżona dla wszystkich leków (Ryc. 12).

**Tab. 23. Porównanie o dpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%*	%**
GO-KIDS	GOL+MTX	16 tyg.	154	173	89,0	89
Lovell 2008a	ADA+MTX	16 tyg.	80	85	94,1	94
	ADA	16 tyg.	64	86	74,4	74
Lovell 2000	ETA	12 tyg.	51	69	73,9	74
CHERISH	TOC+MTX	16 tyg.	168	188	89,4	89

\* wartość procentowa z dokładnością do 1 miejsca po przecinku; \*\* wartość procentowa zaokrąglona do pełnych liczb dla ułatwienia analizy jakościowej

**Ryc. 12. Dynamika osiągania o dpowiedzi JIA ACR30 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu.**





#### 4.2.6.1.1.2 JIA ACR50

Wyniki w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów - JIA ACR50, przypominały wyniki dla kryteriów JIA ACR30.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź JIA ACR50 przy leczeniu skojarzonym z MTX był wysoki i wynosił ok. 80-90% (dokładnie 79-91%). Przy monoterapii, odsetek ten był znacznie niższy i wynosił ok. 64% (Tab. 24).

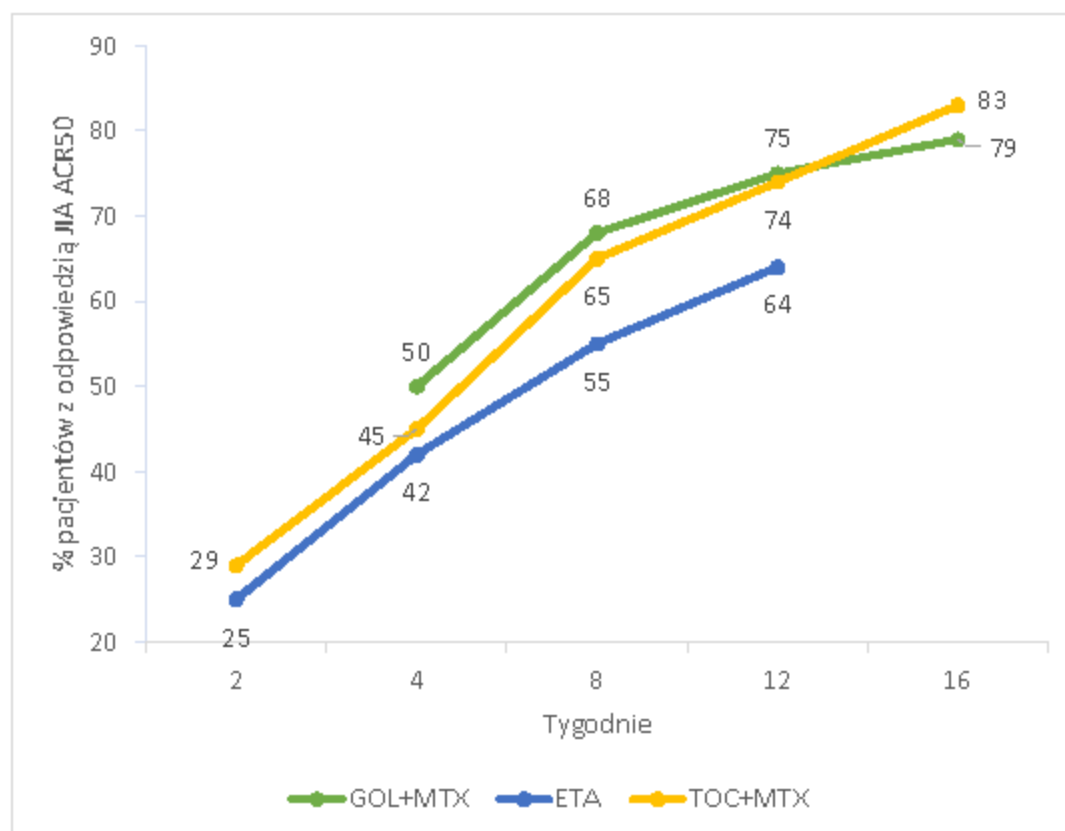
Dynamika uzyskiwania odpowiedzi JIA ACR50 w czasie była podobna dla wszystkich analizowanych strategii (Ryc. 13). Z wizyty, na wizytę, coraz więcej pacjentów uzyskiwało omawiany punkt końcowy. Krzywa dla monoterapii ETA była położona poniżej krzywych dla terapii skojarzonych.

**Tab. 24. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%*	%**
GO-KIDS	GOL+MTX	16 tyg.	137	173	79,2	79
Lovell 2008a	ADA+MTX	16 tyg.	77	85	90,6	91
	ADA	16 tyg.	55	86	64,0	64
Lovell 2000	ETA	12 tyg.	44	69	63,8	64
CHERISH	TOC+MTX	16 tyg.	156	188	83,0	83

\* wartość procentowa z dokładnością do 1 miejsca po przecinku; \*\* wartość procentowa zaokrąglona do pełnych liczb dla ułatwienia analizy jakościowej

**Ryc. 13. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR50 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu.**



#### 4.2.6.1.1.3 JIA ACR70

W odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź JIA ACR70, zależności były analogiczne do obserwowanych w przypadku JIA ACR30 oraz JIA ACR50.

Co najmniej 70%-tą poprawę w zakresie co najmniej trzech spośród sześciu domen ocenianych kryteriami ACR uzyskało ok. 60-70% (dokładnie 62-71%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, bez względu na to, który z omawianych leków stosowano (Tab. 25).

Jednocześnie, 70%-tą poprawa była obserwowana u znacznie niższego odsetka pacjentów przyjmujących monoterapię (36-46%).

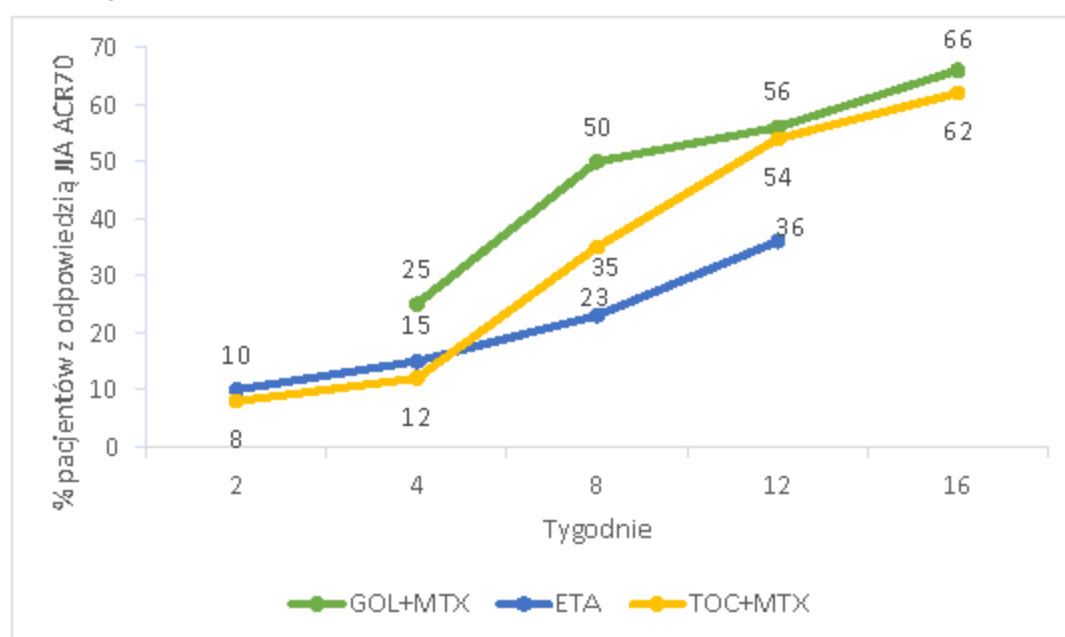
Obserwacje odnośnie dynamiki uzyskiwania odpowiedzi JIA ACR70, były analogiczne do poczynionych wcześniej w odniesieniu do odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIA ACR50, z tą różnicą, że uzyskanie bardziej zaawansowanej odpowiedzi (JIA ACR70) wymagało dłuższego czasu trwania leczenia (Ryc. 14; np. uzyskanie odpowiedzi JIA ACR50 przez ok. 50% pacjentów wymagało ok. 4 tygodni leczenia, podczas gdy uzyskanie pełniejszej odpowiedzi - JIA ACR70 przez analogiczny odsetek pacjentów - wymagało ok. 12 tygodni leczenia).

**Tab. 25. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%*	%**
GO-KIDS	GOL+MTX	16 tyg.	114	173	65,9	66
Lovell 2008a	ADA+MTX	16 tyg.	60	85	70,6	71
	ADA	16 tyg.	40	86	46,5	46
Lovell 2000	ETA	12 tyg.	25	69	36,2	36
CHERISH	TOC+MTX	16 tyg.	117	188	62,2	62

\* wartość procentowa z dokładnością do 1 miejsca po przecinku; \*\* wartość procentowa zaokrąglona do pełnych liczb dla ułatwienia analizy jakościowej

**Ryc. 14. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR70 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu.**



#### 4.2.6.1.1.4 JIA ACR90

Najsurowsze kryterium odpowiedzi - JIA ACR90 stanowiło punkt końcowy w trzech z czterech analizowanych badań (wyjątek - badanie ETA Lovell 2000).

Odpowiedzi według najsurowszego kryterium - JIA ACR90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych JIA ACR30, JIA ACR50 oraz JIA ACR70). Od grupy tej odstawał GOL, gdzie odpowiedź JIA ACR90 uzyskało ponad 36% pacjentów (Tab. 26).

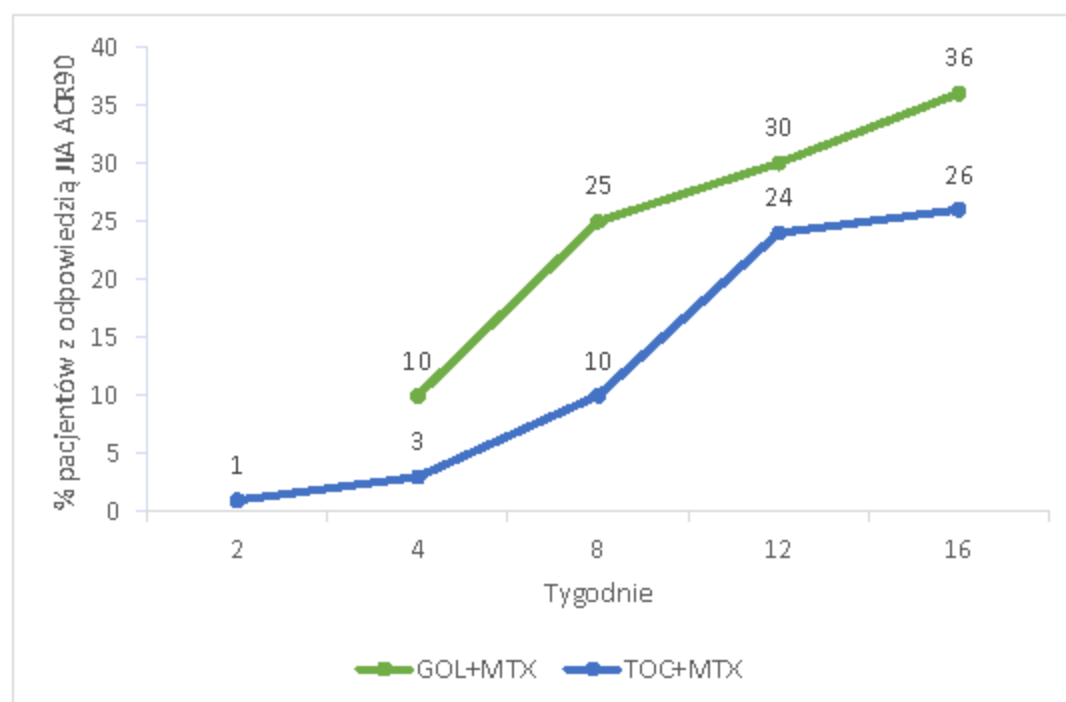
Dynamiki osiągania odpowiedzi JIA ACR90 dla GOL i TOC w terapiach skojarzonych były podobne, choć krzywe nieco przesunięte pionowo (Ryc. 15). Pacjenci w badaniu GO-KIDS mieli wyjściowo mniejszą intensywność stanu zapalnego (OB 21,6 mm/h, CRP 1,1 mg/dl), w porównaniu do pacjentów z badania CHERISH (OB 34,8 mm/h, CRP 2,36 mg/dl), co może tłumaczyć większy odsetek pacjentów osiągających zaawansowaną odpowiedź JIA ACR90 w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia.

**Tab. 26. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%*	%**
GO-KIDS	GOL+MTX	16 tyg.	63	173	36,4	36
Lovell 2008a	ADA+MTX	16 tyg.	24	85	28,2	28
	ADA	16 tyg.	22	86	25,6	26
CHERISH	TOC+MTX	16 tyg.	49	188	26,1	26

\* wartość procentowa z dokładnością do 1 miejsca po przecinku; \*\* wartość procentowa zaokrąglona do pełnych liczb dla ułatwienia analizy jakościowej

**Ryc. 15. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR90 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu i tocilizumabu.**



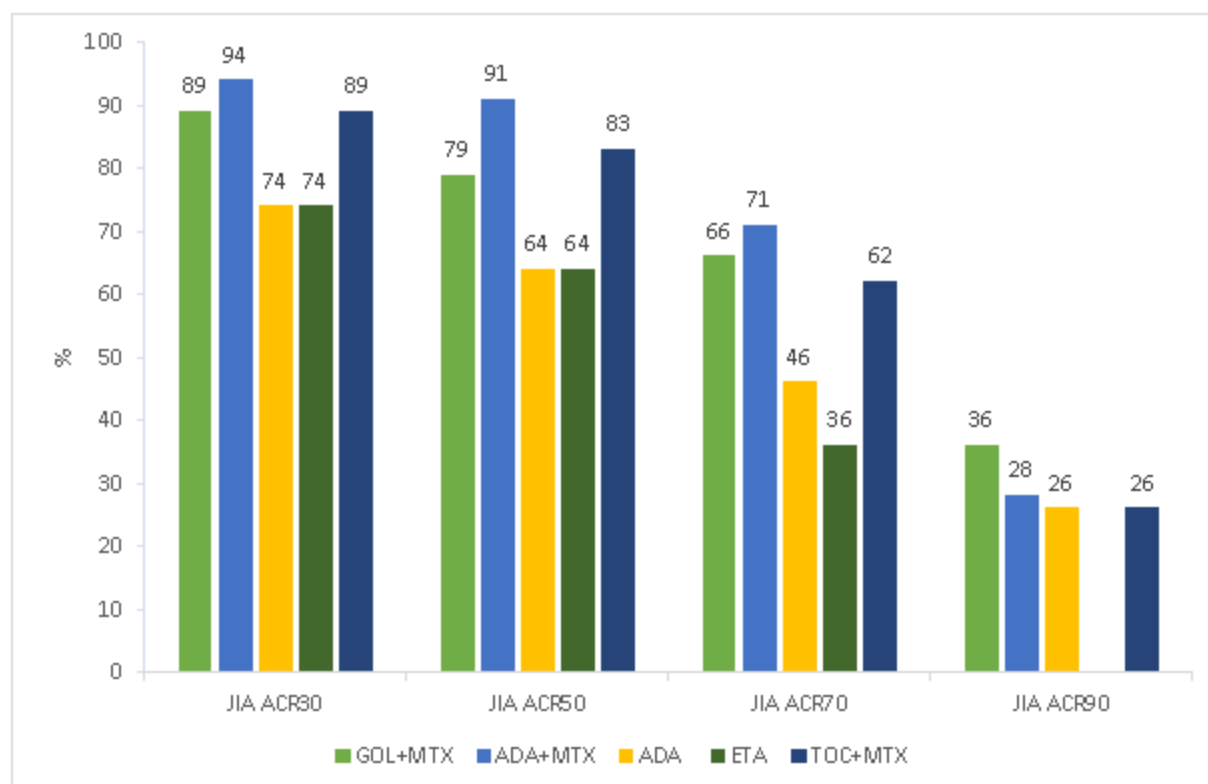
#### 4.2.6.1.1.5 Podsumowanie

Na Ryc. 16 przedstawiono podsumowanie graficzne wyników faz wstępnych badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego w odniesieniu do odpowiedzi według kryteriów JIAACR (kryteria 30, 50, 70 i 90%-towej odpowiedzi).

Analizowane leki, o ile stosowano je w leczeniu skojarzonym z metotreksatem, pozwalały na uzyskanie odpowiedzi JIA ACR30, JIA ACR50 i JIA ACR70 u podobnego odsetka pacjentów, t.j. odpowiednio: ok. 90-95%, 80-90% oraz 60-70%. Jeżeli analizowane leki były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi był zdecydowanie niższy, odpowiednio: ok. 75%, 65% i 35-45%.

W odniesieniu do najsurowszego kryterium - JIA ACR90, poziom uzyskiwanych odpowiedzi wynosił ok. 26-28%, z wyjątkiem leczonych GOL - ok. 36% odpowiedzi. Za wystąpienie wymienionych różnic mogą odpowiadać różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów (wyjściowa mniejsza intensywność stanu zapalnego w badaniu GO-KIDS).

**Ryc. 16. Porównanie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR30/50/70/90 w I fazie badań włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2 Poprawa według poszczególnych składowych kryterium JIAACR (ACR Pedi)

Na ocenę odpowiedzi JIAACR w MZS składa się sześć kryteriów zdefiniowanych w 1997 roku przez Gianniniego (Giannini 1997):

- liczba stawów z aktywną chorobą;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;

- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (w skali VAS),
- ogólna ocena dobrostanu pacjenta przez pacjenta lub rodzica (opiekuna; w skali VAS),
- wynik indeksu niepełnosprawności według CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire - Disability Index*);
- laboratoryjna ocena intensywności stanu zapalnego (szybkość sedymentacji erytrocytów (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy).

W poniższych rozdziałach zostaną omówione wyniki faz wstępnych zakwalifikowanych badań w odniesieniu do poszczególnych, wyżej wymienionych, kryteriów.

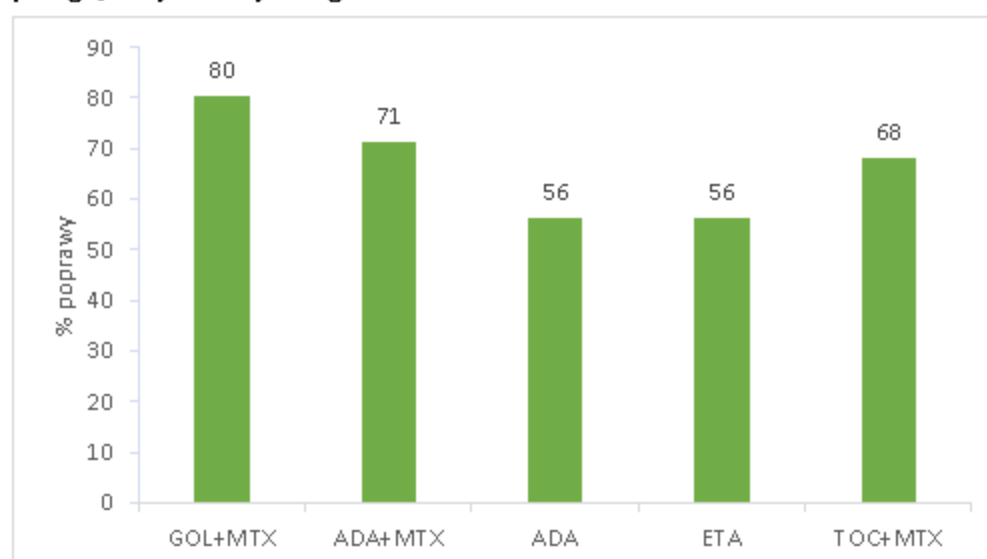
#### 4.2.6.1.2.1 Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów

Wyniki faz I, pod względem poprawy w zakresie liczby stawów objętych procesem zapalnym, przypominały wyniki dot. odpowiedzi JIAACR. Leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi - redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 70-80% (w tym 80,3% redukcji dla GOL). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się znacząco niższym poziomem redukcji - o ok. 56% (Tab. 27; Ryc. 17).

**Tab. 27. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Liczba stawów objęta oceną	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	73	średnia	15,0	b.d.	80,3
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	75	średnia	15,0	4,3	71,0
	ADA	86	16 tyg.	75	średnia	19,4	7,3	56,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	73	mediana	28,0	13,0	56,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	71	średnia	21,2	b.d.	68,0

**Ryc. 17 Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2.2 Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości

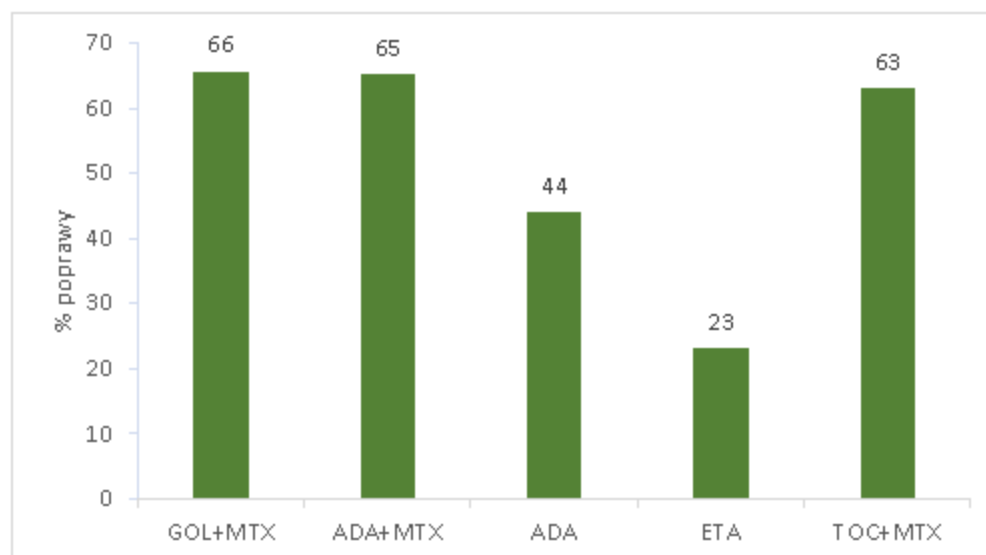
Wyniki faz I, pod względem poprawy w zakresie liczby stawów z ograniczeniem ruchomości, przypominały wyniki dot. redukcji stawów z aktywnym zapaleniem.

Leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi - redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 65% (dokładnie 63-65,5%). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się znacząco niższym poziomem redukcji, przy czym dla ADA wyniosła ona 44%, zaś dla ETA - 23%. Różnicę pomiędzy wynikami obu monoterapii można wytłumaczyć wyjściowo wyższą liczbą stawów z ograniczeniem ruchomości (o ponad 50%) w badaniu Lovell 2000 (Tab. 28; Ryc. 18).

**Tab. 28. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Liczba stawów objęta oceną	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	69	średnia	12,2	b. d.	65,5
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	69	średnia	12,7	4,5	65,0
	ADA	86	16 tyg.	69	średnia	14,3	7,1	44,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	71	mediana	23,0	15,0	23,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	67	średnia	17,3	b. d.	63,0

**Ryc. 18 Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2.3 Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza

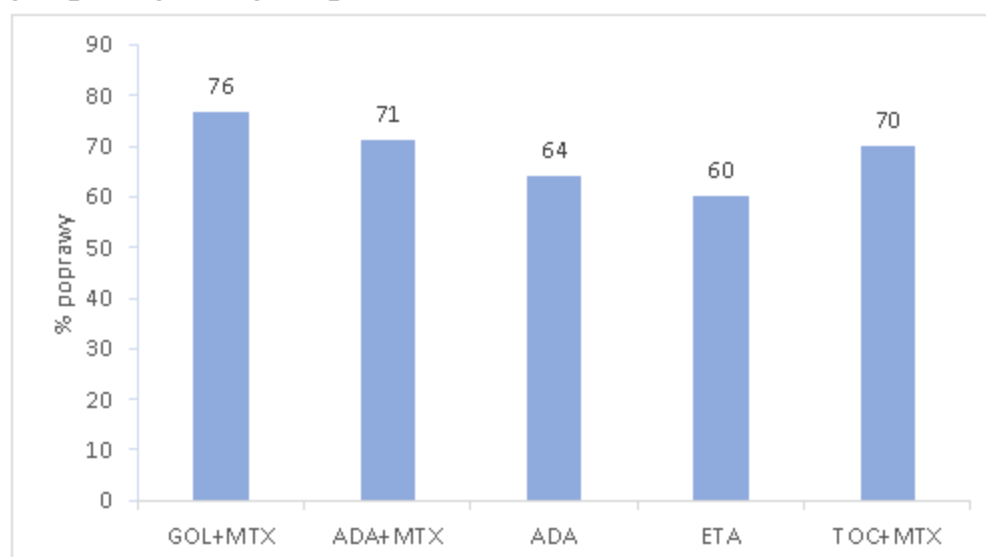
Ogólna zależność pomiędzy terapiami skojarzonymi z MTX, a monoterapiami, opisana w poprzednich rozdziałach, cechowała również punkt końcowy „ocena aktywności choroby przez lekarza”.

Terapie skojarzone z MTX cechowała poprawa ogólnej oceny aktywności według lekarza o ok. 70-75% (w tym 76% dla GOL). Monoterapie cechowała mniejsza poprawa (60-64%; Tab. 29; Ryc. 19). Różnice pomiędzy ww. grupami były mniejsze niż przy poprzednio omawianych punktach końcowych co można wytłumaczyć względnie małą czułością subiektywnej oceny lekarza w oparciu o wizualną skalę analogową.

**Tab. 29. Porównanie poprawy pod względem oceny aktywności choroby w opinii lekarza w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	VAS: 0-10	średnia	5,6	b. d.	76,4
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	58,0	17,0	71,0
	ADA	86	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	59,7	19,4	64,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	VAS: 0-10	mediana	7,0	2,0	60,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	64,7	b. d.	70,0

**Ryc. 19 Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny aktywności choroby według lekarza w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2.4 Ogólna ocena dobrostanu dziecka według rodzica

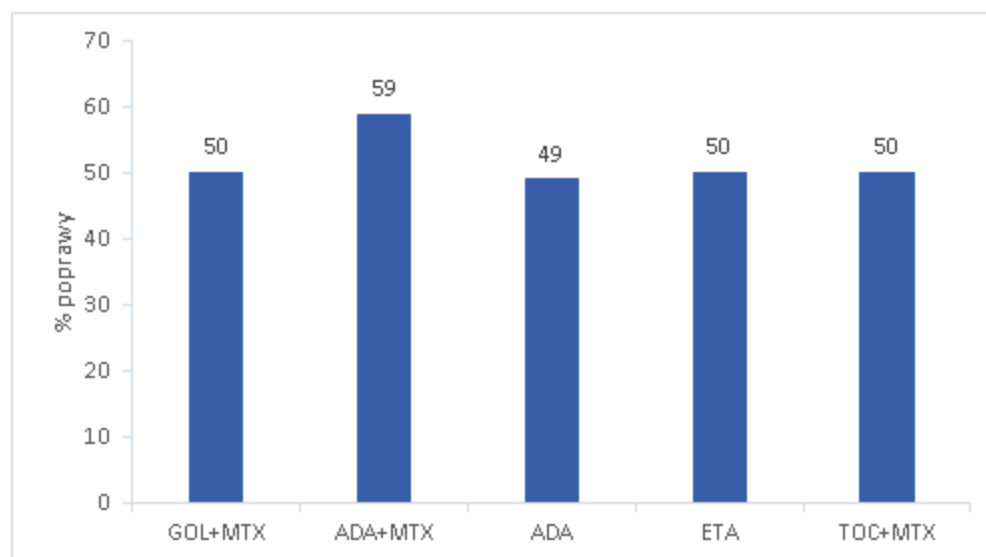
Cztery z pięciu analizowanych grup (z wyjątkiem ADA+MTX) charakteryzowały się poprawą ogólnej oceny dobrostanu dziecka w ocenie rodzica o ok. połowę (ok. 50%; Tab. 30; Ryc. 20).

Wydaje się, że brak zróżnicowania wyników w zakresie omawianego punktu końcowego, odzwierciedla przede wszystkim ograniczenia pomiarowe wykorzystanej metody - małą czułość wizualnej skali analogowej. Nawet przy wykorzystaniu skali od 0 do 100 punktów większość wyników gromadzi się z reguły na poziomie okrągłych liczb (dziesiątek), ze szczególnym uwzględnieniem trzech punktów skali: 0, 50, 100.

**Tab. 30. Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	VAS: 0-10	średnia	4,4	b. d.	50,1
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	43,2	15,9	59,0
	ADA	86	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	53,4	20,6	49,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	VAS: 0-10	mediana	5,0	2,0	50,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	59,1	b. d.	50,0

**Ryc. 20 Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**





#### 4.2.6.1.2.5 Funkcjonowanie fizyczne według wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

Poprawa w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI była bardziej zróżnicowana niż poprawa w zakresie wcześniej omawianych parametrów. Monoterapie charakteryzowały się tradycyjnie mniejszą poprawą (34-37%) niż terapie skojarzone. W odniesieniu do terapii skojarzonych widoczne było duże zróżnicowanie - od 41 do 64% (Tab. 31; Ryc. 21). Relatywnie mała poprawa dla GOL może być wytłumaczona dużym wpływem tzw. „outlierów”, czyli pacjentów ze skrajnie odstającymi wynikami na wartość średniej. Analiza tabeli 8, na str. 32 dokumentu typu Assessment report Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA/CHMP/404217/2016) wskazuje, że w badaniu GO-KIDS zakres poprawy wynosił dla tego punktu końcowego: od -600 do 100%. Jednocześnie mediana poprawy dla GOL wynosiła dla tego punktu końcowego 50%.

**Tab. 31. Porównanie poprawy pod względem funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	CHAQ; zakres 0-3; 0=brak niepełnosprawności	średnia	1,0	b.d.	41,3
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.		średnia	0,9	0,4	64,0
	ADA	86	16 tyg.		średnia	1,2	0,5	34,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.		mediana	1,4	0,9	37,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.		średnia	1,8	b.d.	50,0

**Ryc. 21 Porównanie poprawy pod względem funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2.6 Ocena markerów stanu zapalnego – OB lub CRP

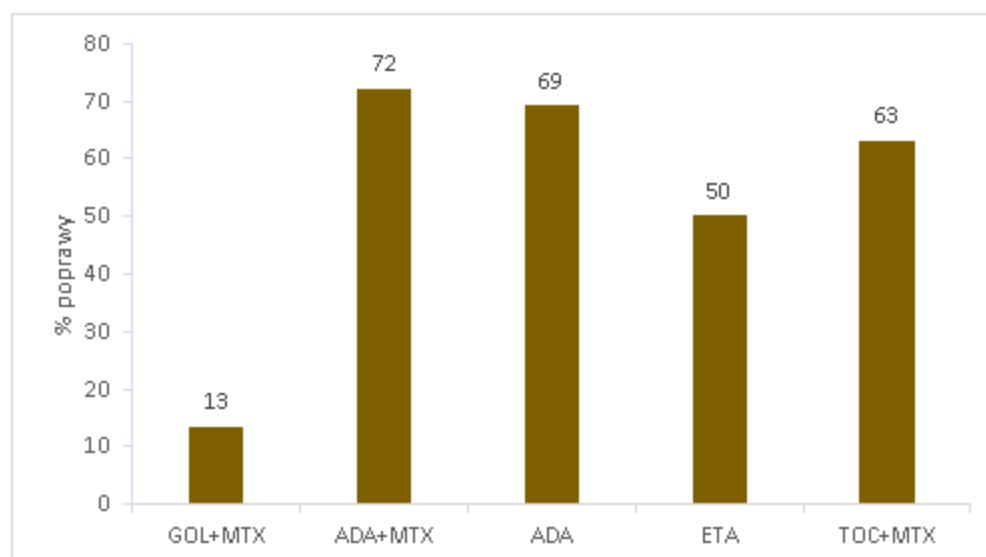
W Tab. 32 i na Ryc. 22 przedstawiono wyniki faz wstępnych badań w odniesieniu do wpływu na poziom markerów stanu zapalnego – OB lub CRP (w badaniu Lovell 2008a).

Wszystkie leki powodowały redukcję poziomu markerów stanu zapalnego. Redukcja w odniesieniu do GOL była relatywnie najmniejsza (średnio 13%). Potencjalnym wytłumaczeniem może być relatywnie niski wyjściowy poziom OB. w badaniu GO-KIDS (21,6 mm/h w porównaniu do ok. 35-36 mm/h w badaniach ETA i TOC+MTX). Drugim wytłumaczeniem może być wspomniany efekt „outlierów”, gdyż mediana poprawy wynosiła znacznie więcej, dokładnie 33,3% (EMA/CHMP/404217/2016, tab. 8 na str. 32).

**Tab. 32. Porównanie poprawy pod względem poziomu markerów stanu zapalnego (OB lub CRP) w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Marker stanu zapalnego	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	OB	średnia	21,6	b. d.	13,3
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	CRP	mediana	0,7	0,1	72,0
	ADA	86	16 tyg.	CRP	mediana	0,8	0,1	69,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	OB	mediana	35,0	20,0	50,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	OB	średnia	36,6	b. d.	63,0

**Ryc. 22 Porównanie poprawy pod względem poziomu markerów stanu zapalnego (OB lub CRP) w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.1.2.7 Podsumowanie

Na Ryc. 23. przedstawiono graficzne podsumowanie wyników faz wstępnych badań w zakresie pojedynczych kryteriów wchodzących w skład odpowiedzi JIA ACR.

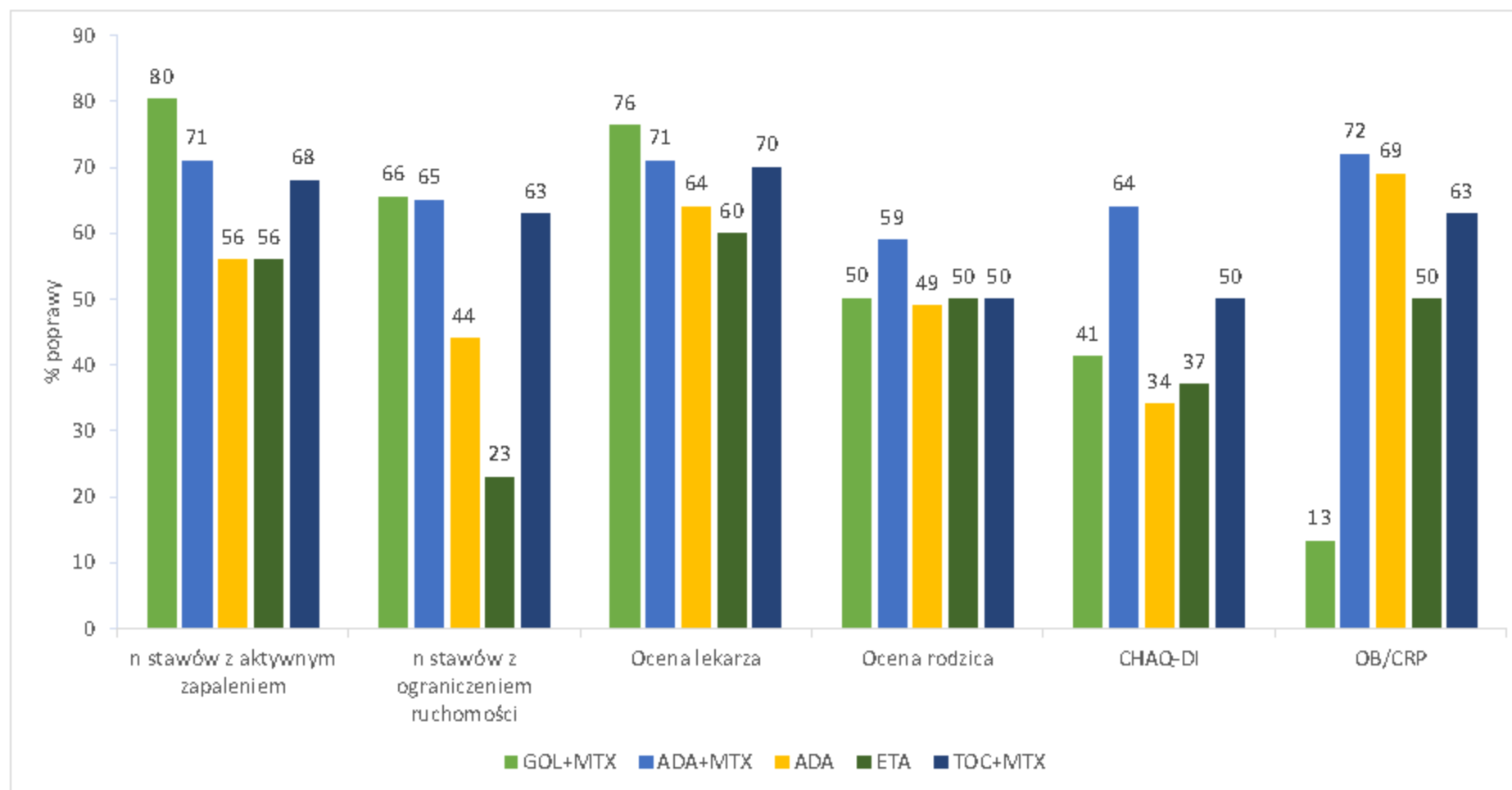
Wszystkie leki powodowały poprawę w zakresie wszystkich kryteriów JIA ACR. Pod kątem liczby stawów z aktywnym zapaleniem, liczby stawów z ograniczeniem ruchomości oraz ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza widoczna była zbliżona odpowiedź wszystkich analizowanych terapii skojarzonych oraz ich przewaga nad monoterapiami.

#### 4.2.6.1.3 Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesowe spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania porannej sztywności poniżej 15 minut.

Po 16 tygodniach terapii GOL nieaktywną chorobą charakteryzowało się 59 z 173 (34,1%) uczestników badania GO-KIDS.

Ryc. 23. Porównanie średniej procentowej poprawy poszczególnych kryteriów JIA ACR do oceny MIZS w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



#### 4.2.6.2 Faza II: randomizowane odstawienie leczenia aktywnego

W badaniu GO-KIDS, u znacznego odsetka pacjentów z grupy PLA (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie GOL, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania PLA (patrz rozdz. 4.2.5.2). To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, wpływa na całkowity brak zasadności porównywania wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

##### 4.2.6.2.1 Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby

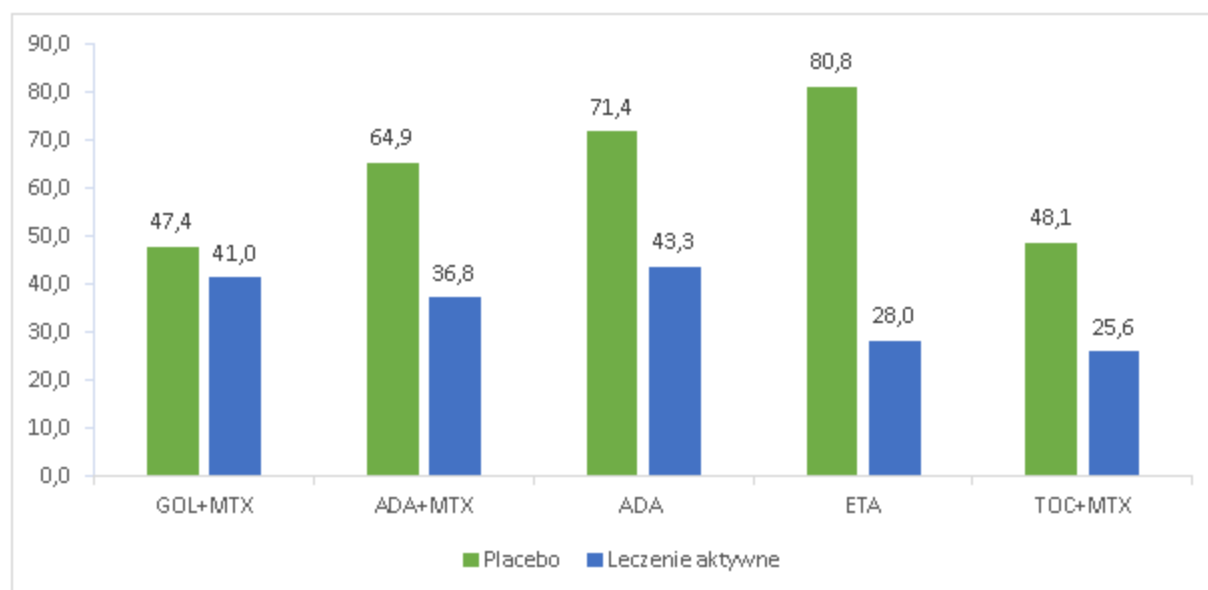
Tab. 33 oraz Ryc. 24 zawierają dane podsumowujące wyniki faz II badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem odsetka pacjentów z zaostrzeniem choroby.

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tab. 33. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	32	78	41,0	36	76	47,4	0,41	0,77 (0,41; 1,46)	n. d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	14	38	36,8	24	37	64,9	0,02	0,32 (0,12; 0,81)	-28,02 (-49,75; -6,30)
	ADA	13	30	43,3	20	28	71,4	0,03	0,31 (0,10; 0,91)	-28,10 (-52,48; -3,71)
Lovell 2000	ETA	7	25	28,0	21	26	80,8	0,003	0,09 (0,03; 0,34)	-52,77 (-75,99; -29,55)
CHERISH	TOC+MTX	21	82	25,6	39	81	48,1	0,0024	0,37 (0,19; 0,72)	-22,54 (-36,95; -8,13)

**Ryc. 24. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



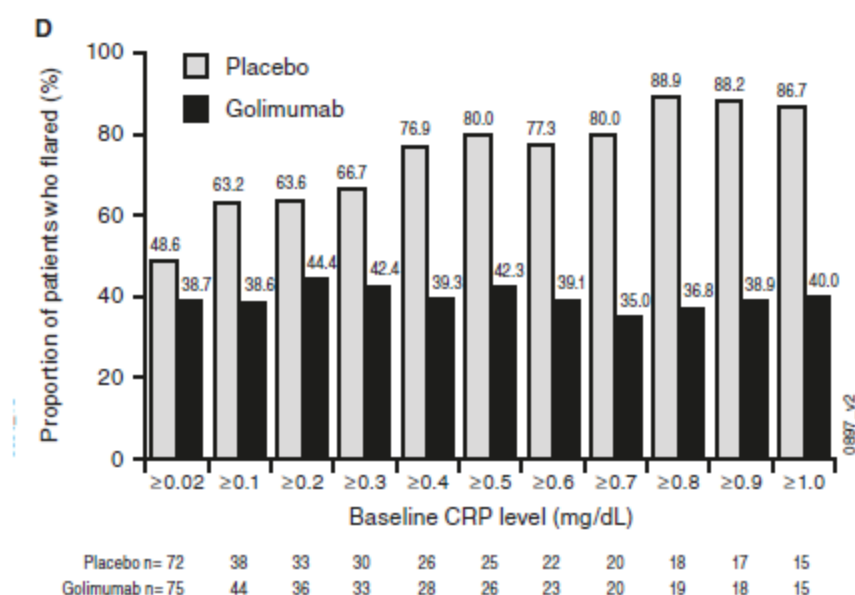
Grupa z odstawieniem leczenia aktywnego (grupa placebo) z badania GO-KIDS charakteryzowała się najniższym odsetkiem zaostrzeń spośród wszystkich grup placebo z badań włączonych do opracowania (odsetek zaostrzeń był o ponad 30 punktów procentowych niższy niż w badaniu Lovell 2000; Ryc. 24). Jednocześnie mediana czasu do zaostrzenia w grupie placebo w badaniu GO-KIDS była ponad trzy razy dłuższa od analogicznej mediany w badaniu Lovell 2000 (Tab. 34).

**Tab. 34. Mediana czasu (tygodnie) do zaostrzenia MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Placebo	Leczenie aktywne	p
GO-KIDS	GOL+MTX	95,6	108,4	NS
Lovell 2000	ETA	28	>116	<0,001

Powodem zaskakująco dobrych wyników w grupie placebo badania GO-KIDS może być charakterystyka wyjściowa (na początku fazy I badania) pacjentów zakwalifikowanych do fazy II tego badania. Pacjenci Ci charakteryzowali się małą aktywnością stanu zapalnego mierzonego czy przy pomocy OB. (średnio 13,3 mm/h) czy przy pomocy CRP (średnio 1,0 mg/dL, ale jedynie 19,5% pacjentów miało CRP  $\geq$  1,0 mg/dL, zaś 46,8% pacjentów miało CRP < 0,1 mg/dL). W grupie pacjentów zrandomizowanych do kontynuacji leczenia aktywnego w fazie II badania GO-KIDS, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby był stabilny i niezależny od wyjściowego poziomu CRP. Z kolei, w grupie pacjentów zrandomizowanych do odstawienia leczenia aktywnego w fazie II badania GO-KIDS, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby rósł w miarę wzrostu wyjściowego poziomu CRP. Na przykład, u pacjentów z wyjściowym poziomem CRP  $\geq$  0,02 mg/dL, częstość zaostrzeń wynosiła 48,6% (35/72), podczas gdy u pacjentów z wyjściowym poziomem CRP  $\geq$  1,0 mg/dL, częstość zaostrzeń wyniosła 86,7% (13/15). Pacjenci z poziomem CRP  $\geq$  1,0 mg/dL, stanowili jedynie 19,5% pacjentów w fazie II badania GO-KIDS, podczas gdy 46,8% pacjentów miało CRP < 0,1 mg/dL.

**Ryc. 25. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w fazie II badania GO-KIDS w zależności od wyjściowego poziomu CRP.**



#### 4.2.6.2.2 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi)

##### 4.2.6.2.2.1 JIA ACR30

Tab. 35 oraz Ryc. 26 zawierają dane podsumowujące wyniki faz II badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem odsetka pacjentów z odpowiedzią JIA ACR30.

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

Wynik uzyskany w grupie placebo badania GO-KIDS był najwyższym z wyników z grup placebo badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego (ponad 20 punktów procentowych różnicy w porównaniu z badaniem Lovell 2000 czy grupą PLA z badania Lovell 2008a). Zdecydowały o tym między innymi różnice w konstrukcji faz randomizowanych badań włączonych do przeglądu systematycznego. W badaniach Lovell 2000 (ETA) oraz CHERISH (TOC), pacjenci z grupy placebo, u których wystąpiło zaostrzenie mieli finalny pomiar wyników JIA ACR fazy II w momencie zaostrzenia. W badaniu Lovell 2008a (ADA+MTX lub ADA) pacjenci z zaostrzeniem kontynuowali przyjmowanie placebo do końca 48 tyg., kiedy wykonywany był finalny pomiar wyników JIA ACR (patrz duża różnica między grupami placebo dla terapii skojarzonych ADA+MTX oraz TOC+MTX). W badaniu GO-KIDS (GOL), pacjenci z grupy placebo z zaostrzeniem (n=33) mieli zmianę leczenia na GOL+MTX jeszcze w ramach fazy II. Finalny pomiar wyników fazy II (z wyjątkiem faktu wystąpienia zaostrzenia) miał miejsce w 48 tyg. Wyniki fazy II z grupy placebo odzwierciedlają w przypadku 33 z 76 pacjentów (43,4%) również konsekwencje leczenia golimumabem (nawet 7-miesięcznego - część zmian terapii miała miejsce już w 20 tyg. badania; patrz Figure 3A w badaniu GO-KIDS).

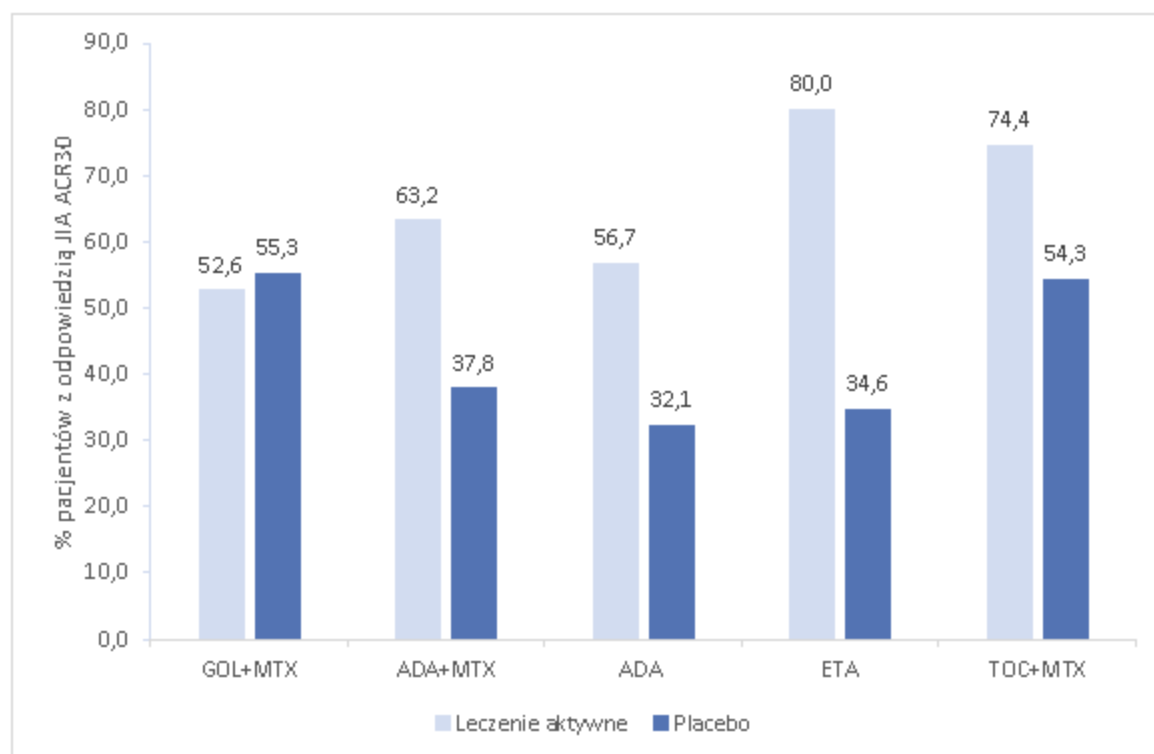
**Tab. 35. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	41	78	52,6	42	76	55,3	0,751	0,90 (0,48; 1,69)	n. d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	24	38	63,2	14	37	37,8	0,03	2,82 (1,10; 7,18)	25,32 (3,42; 47,22)
	ADA	17	30	56,7	9	28	32,1	0,06	2,76 (0,94; 8,07)	n. d.
Lovell 2000	ETA	20	25	80,0	9	26	34,6	0,001	7,56 (2,12; 26,91)	45,38 (21,30; 69,47)
CHERISH	TOC+MTX	61	82	74,4	44	81	54,3	0,084	2,44 (1,26; 4,73)	20,07 (5,68; 34,45)

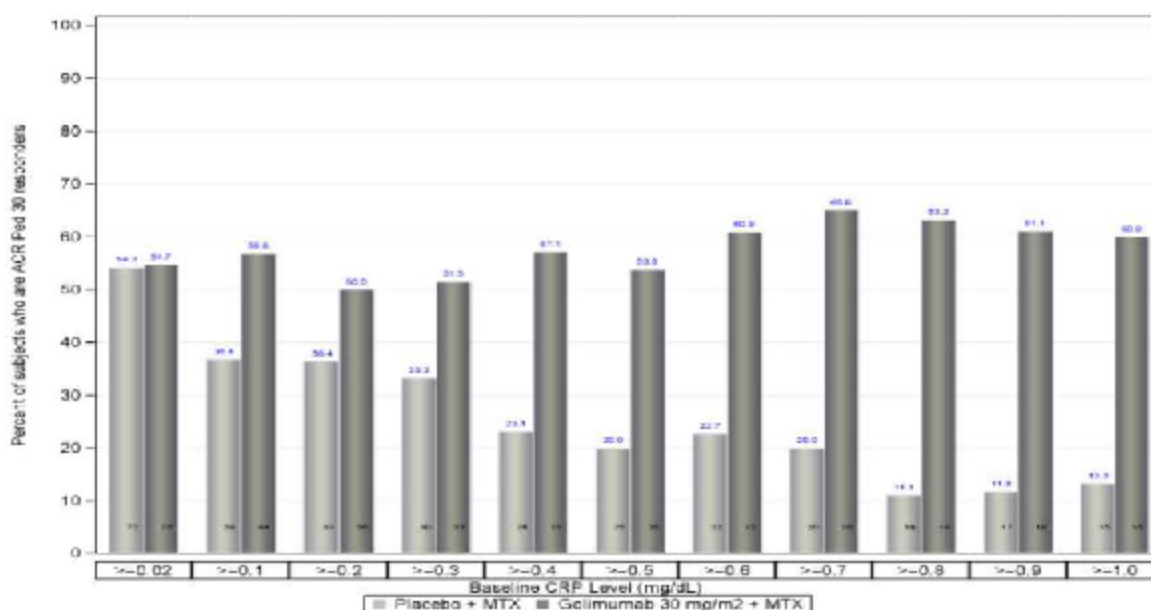
Drugi powód zaskakująco dobrych wyników w grupie placebo badania GO-KIDS tkwi w charakterystyce wyjściowej (początek badania) pacjentów zakwalifikowanych do fazy II tego badania. Pacjenci Ci charakteryzowali się małą aktywnością stanu zapalnego mierzonego czy przy pomocy OB. (średnio 21,6 mm/h) czy przy pomocy CRP (średnio 1,0 mg/dL, ale jedynie 19,5% pacjentów miało CRP  $\geq$  1,0 mg/dL, zaś 46,8% pacjentów miało CRP < 0,1 mg/dL). W grupie pacjentów zrandomizowanych do kontynuacji leczenia aktywnego w fazie II badania GO-KIDS, odsetek pacjentów z odpowiedzią JIA ACR30 był stabilny i niezależny od wyjściowego poziomu CRP. Z kolei, w grupie pacjentów zrandomizowanych do odstawienia leczenia aktywnego w fazie II badania GO-KIDS (grupie placebo), odsetek pacjentów z

odpowiedzią JIA ACR30 małał w miarę wzrostu wyjściowego poziomu CRP. Pacjenci z poziomem CRP  $\geq 1,0$  mg/dL, stanowili jedynie 19,5% pacjentów w fazie II badania GO-KIDS (Ryc. 27).

**Ryc. 26. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



**Ryc. 27. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź według kryterium JIA ACR30 w fazie II badania GO-KIDS w zależności od wyjściowego poziomu CRP.**





#### 4.2.6.2.2.2 JIA ACR50

Tab. 36 oraz Ryc. 28 zawierają dane podsumowujące wyniki faz II badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem odsetka pacjentów z odpowiedzią JIA ACR50.

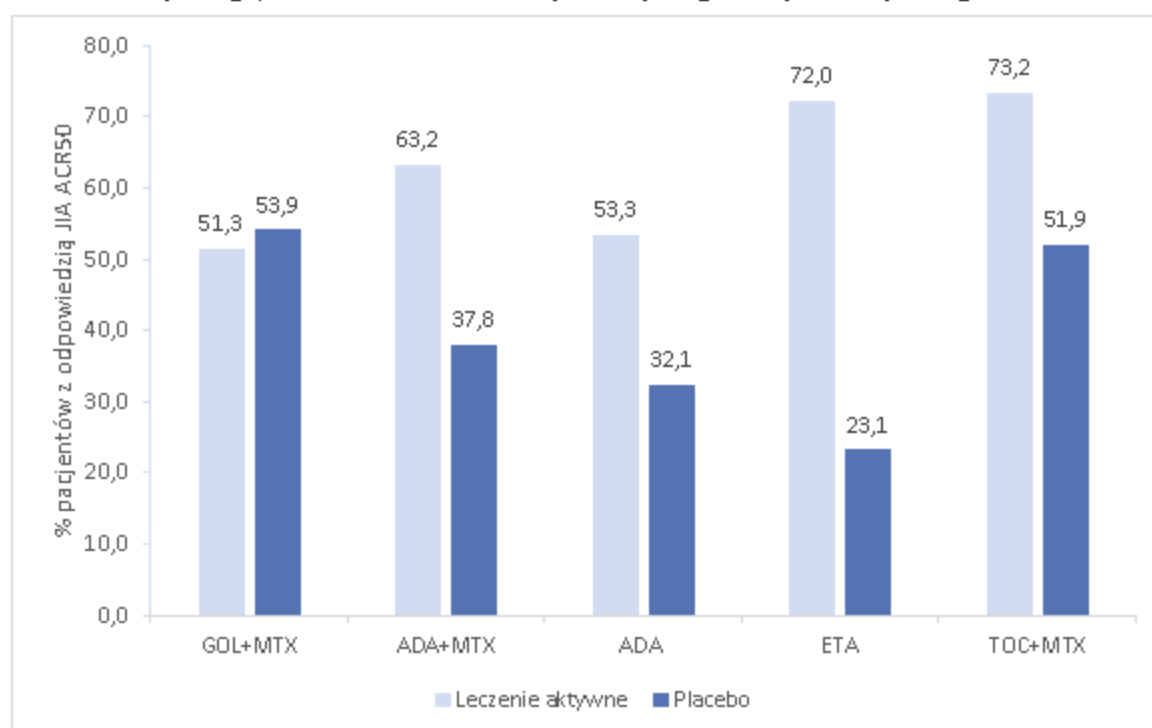
W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

Wynik uzyskany w grupie placebo badania GO-KIDS był najwyższym z wyników z grup placebo badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego (ponad 30 punktów procentowych różnicy w porównaniu z badaniem Lovell 2000 czy 20 punktów procentowych różnicy w porównaniu z grupą PLA z badania Lovell 2008a). Omówienie potencjalnych przyczyn niezwykle dobrych wyników grupy placebo z badania GO-KIDS przedstawiono w rozdziale powyżej.

**Tab. 36. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	40	78	51,3	41	76	53,9	0,754	0,90 (0,48; 1,69)	n. d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	24	38	63,2	14	37	37,8	0,03	2,82 (1,10; 7,18)	25,32 (3,42; 47,22)
	ADA	16	30	53,3	9	28	32,1	0,1	2,41 (0,83; 7,03)	n. d.
Lovell 2000	ETA	18	25	72,0	6	26	23,1	0,001	8,57 (2,42; 30,30)	48,92 (25,01; 72,84)
CHERISH	TOC+MTX	60	82	73,2	42	81	51,9	0,005	2,53 (1,32; 4,87)	21,32 (6,81; 35,82)

**Ryc. 28. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.2.2.3 JIA ACR70

Tab. 37 oraz Ryc. 29 zawierają dane podsumowujące wyniki faz II badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem odsetka pacjentów z odpowiedzią JIA ACR70.

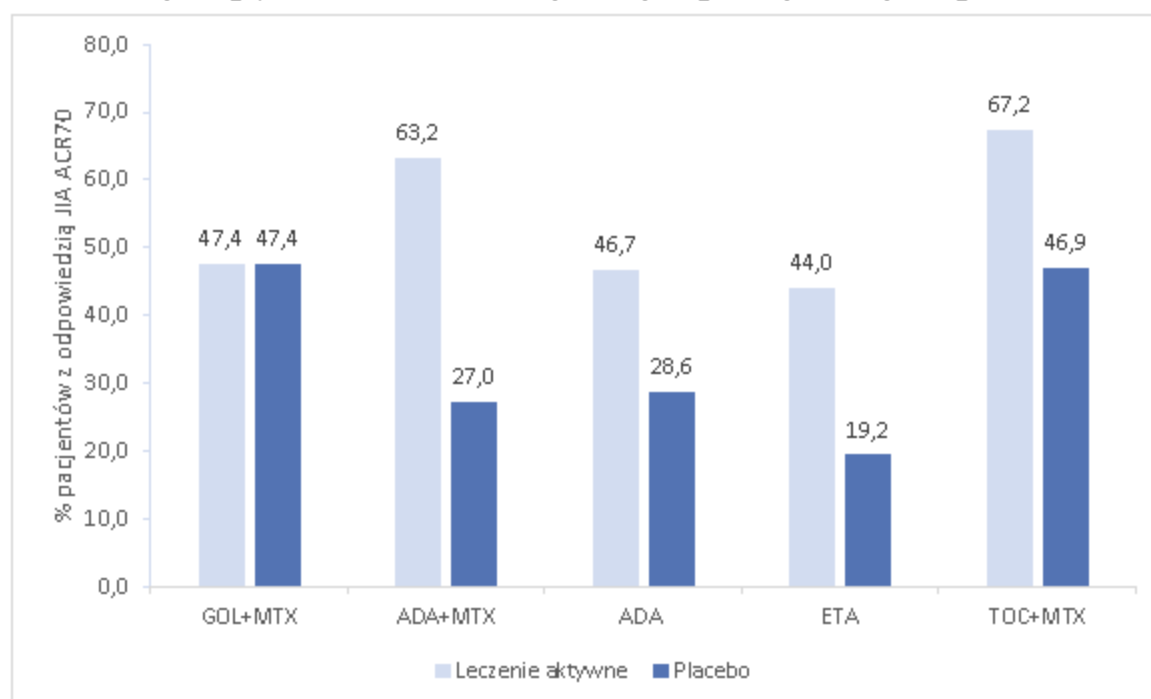
W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

Wynik uzyskany w grupie placebo badania GO-KIDS był najwyższym z wyników z grup placebo badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego (prawie 30 punktów procentowych różnicy w porównaniu z badaniem Lovell 2000 czy ok. 20 punktów procentowych różnicy w porównaniu z grupami PLA oraz PLA+MTX z badania Lovell 2008a). Omówienie potencjalnych przyczyn niezwykle dobrych wyników grupy placebo z badania GO-KIDS przedstawiono w rozdziale 4.2.6.2.2.1.

**Tab. 37. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	37	78	47,4	36	76	47,4	0,989	1,00 (0,53; 1,89)	n. d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	24	38	63,2	10	37	27,0	0,002	4,63 (1,74; 12,34)	36,13 (15,15; 57,11)
	ADA	14	30	46,7	8	28	28,6	0,16	2,19 (0,74; 6,50)	n. d.
Lovell 2000	ETA	11	25	44,0	5	26	19,2	0,07	3,30 (0,94; 11,58)	n. d.
CHERISH	TOC+MTX	45	67	67,2	30	64	46,9	0,02	2,32 (1,14; 4,70)	20,29 (3,68; 36,90)

**Ryc. 29. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.2.2.4 JIA ACR90

Tab. 38 oraz Ryc. 30 zawierają dane podsumowujące wyniki faz II badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem odsetka pacjentów z odpowiedzią JIA ACR90.

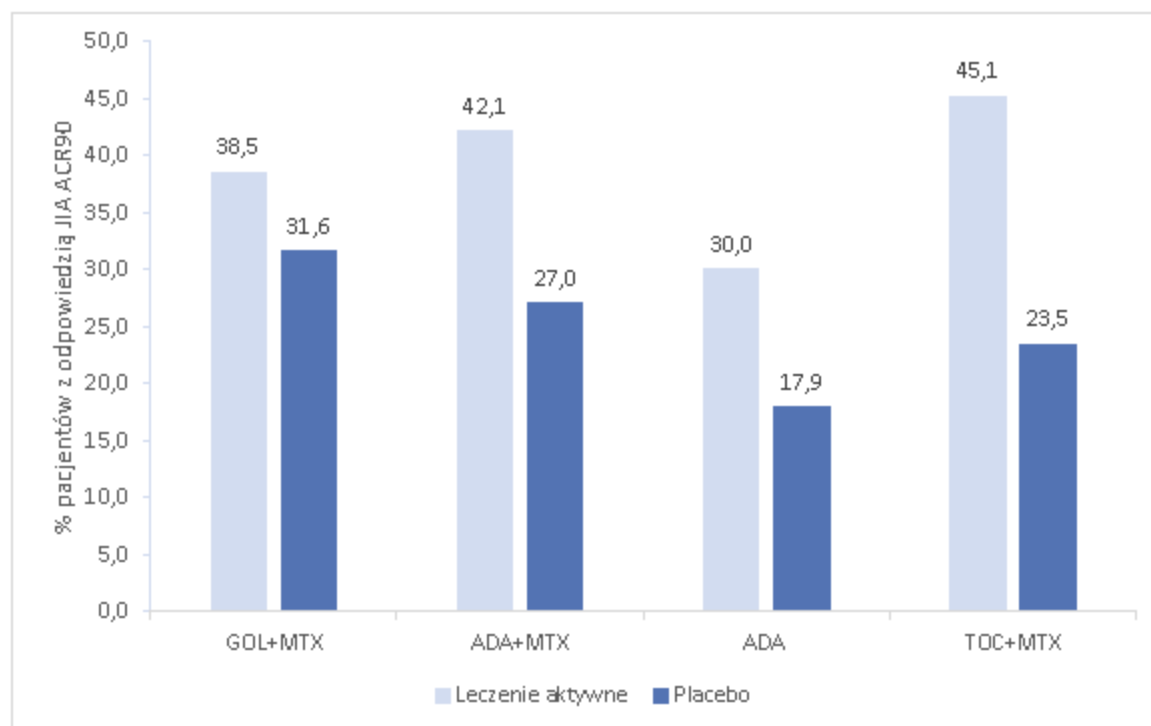
W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

Wynik uzyskany w grupie placebo badania GO-KIDS był najwyższym z wyników z grup placebo badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego (omówienie potencjalnych przyczyn niezwykle dobrych wyników grupy placebo z badania GO-KIDS przedstawiono w rozdziale 4.2.6.2.2.1).

**Tab. 38. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	30	78	38,5	24	76	31,6	0,365	1,35 (0,70; 2,63)	n. d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	16	38	42,1	10	37	27,0	0,17	1,96 (0,74; 5,18)	n. d.
	ADA	9	30	30,0	5	28	17,9	0,28	1,97 (0,57; 6,83)	n. d.
CHERISH	TOC+MTX	37	82	45,1	19	81	23,5	0,01	2,68 (1,37; 5,26)	21,67 (7,48; 35,85)

**Ryc. 30. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**



#### 4.2.6.2.3 Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie II. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba (definicja - patrz podrozdział 4.2.6.3.2), utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni fazy II remisję osiągnęło 10 z 78 (12,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 9 z 76 (11,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna, co może częściowo wynikać z niuansów konstrukcji fazy II opisanych w podrozdziale 4.2.5.2.

**Tab. 39.** Porównanie odsetka pacjentów z remisją choroby po fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w grupie eksperymentalnej oraz placebo w badaniu GO-KIDS.

Parametr	Kontynuacja leczenia aktywnego (GOL)			Odstawienie leczenie aktywnego (placebo)			p	OR (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%		
Brak aktywności choroby	10	78	12,8	9	76	11,8	1	1,09 (0,42; 2,86) p=0,85

### 4.2.6.3 Faza III (przedłużona): aktywne leczenie wszystkich pacjentów

Trzy badania włączone do przeglądu systematycznego charakteryzowały się obecnością fazy III z wynikami opublikowanymi w formie pełnotekstowej (choć dla ETA została ona przedstawiona w oddzielnej publikacji - Lovell 2003). W fazie przedłużonej wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie aktywne. Badania różniły się między sobą długością faz III (patrz Ryc. 2, str. 24). W badaniu Lovell 2008a faza przedłużona trwała do 152 tygodni, ale wyekstrahowano wyniki z okresu 104 tygodnie - najbardziej zbliżonego do okresu obserwacji w badaniu GO-KIDS (wyniki dla 96 tygodnia). W publikacji Lovell 2003 opisano wyniki dwuletniego nieprzerwanego leczenia ETA, co oznacza, że dla pacjentów, którzy w fazie II otrzymywali ETA okres obserwacji wyniósł w sumie ok. 96 tygodni od początku badania, natomiast dla pacjentów, którzy w fazie II otrzymywali PLA, dwa lata liczone były od momentu zakończenia terapii PLA, a w sumie okres obserwacji od początku badania wyniósł ok. 124 tygodnie.

#### 4.2.6.3.1 Odpowiedź według kryteriów JIA ACR (ACR Pedi)

##### 4.2.6.3.1.1 JIA ACR30

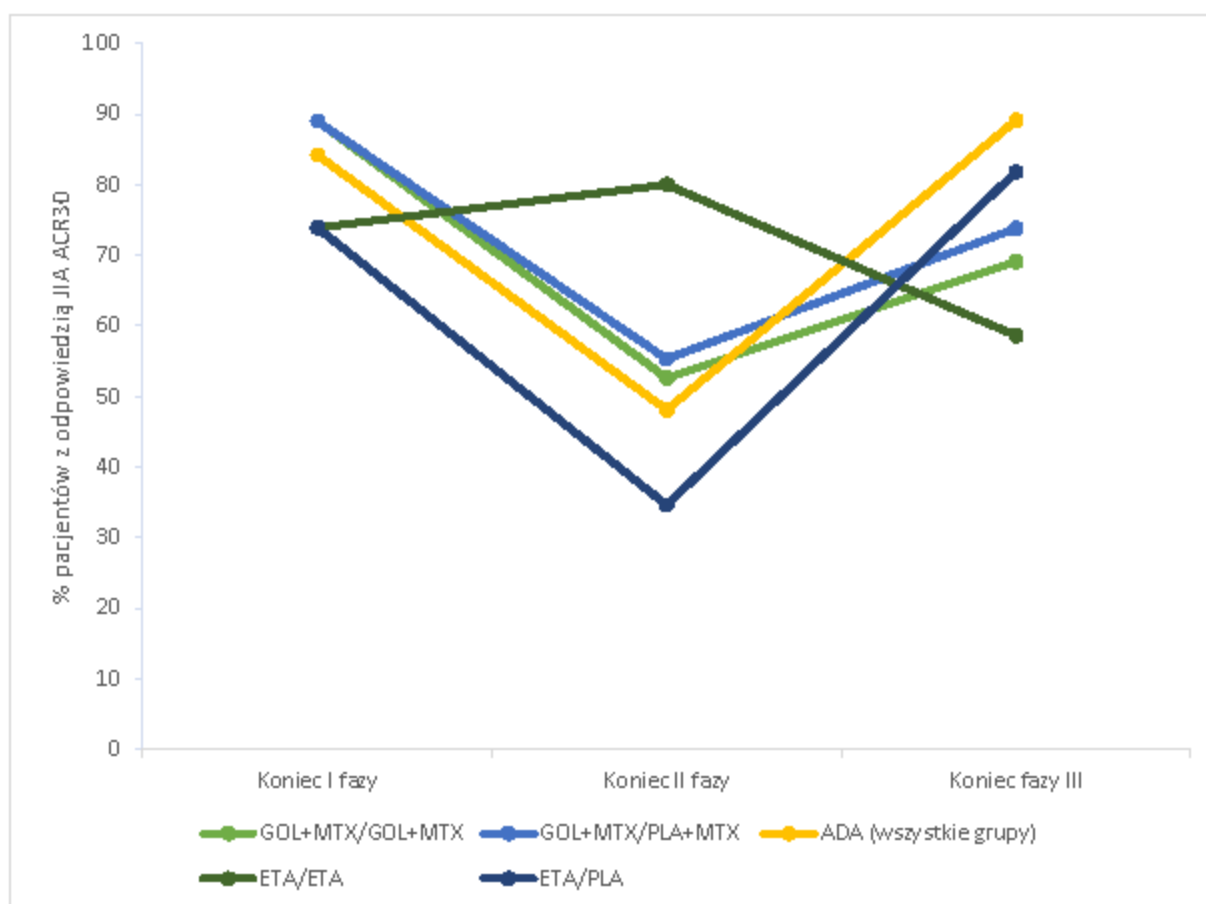
Długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 przez od ok. 60 do 90% pacjentów (Tab. 40). Obserwowane różnice mogą wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

We wszystkich grupach z wyjątkiem jednej kontynuacja lub wznowienie leczenia w fazie przedłużonej prowadziły do poprawy wyników obserwowanych w fazie randomizowanego odstawienia (Ryc. 31). Spadek odsetka pacjentów z odpowiedzią JIA ACR30 w grupie leczonej co najmniej dwa lata ETA może tłumaczyć wysoką aktywnością stanu zapalnego w kohorcie włączonej do badania.

**Tab. 40. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	47	68	69,1
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	45	61	73,8
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	114	128	89,1
Lovell 2000	ETA	ETA	ok. 96	17	29	58,6
	ETA	PLA	ok. 124	18	22	81,8

Ryc. 31. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



#### 4.2.6.3.1.2 JIA ACR50

Podobnie jak w przypadku poprzedniego kryterium, długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR50 przez od ok. 60 do 90% pacjentów (Tab. 41). Obserwowane różnice mogą wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30%-tawe kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę co najmniej 50%-tawą.

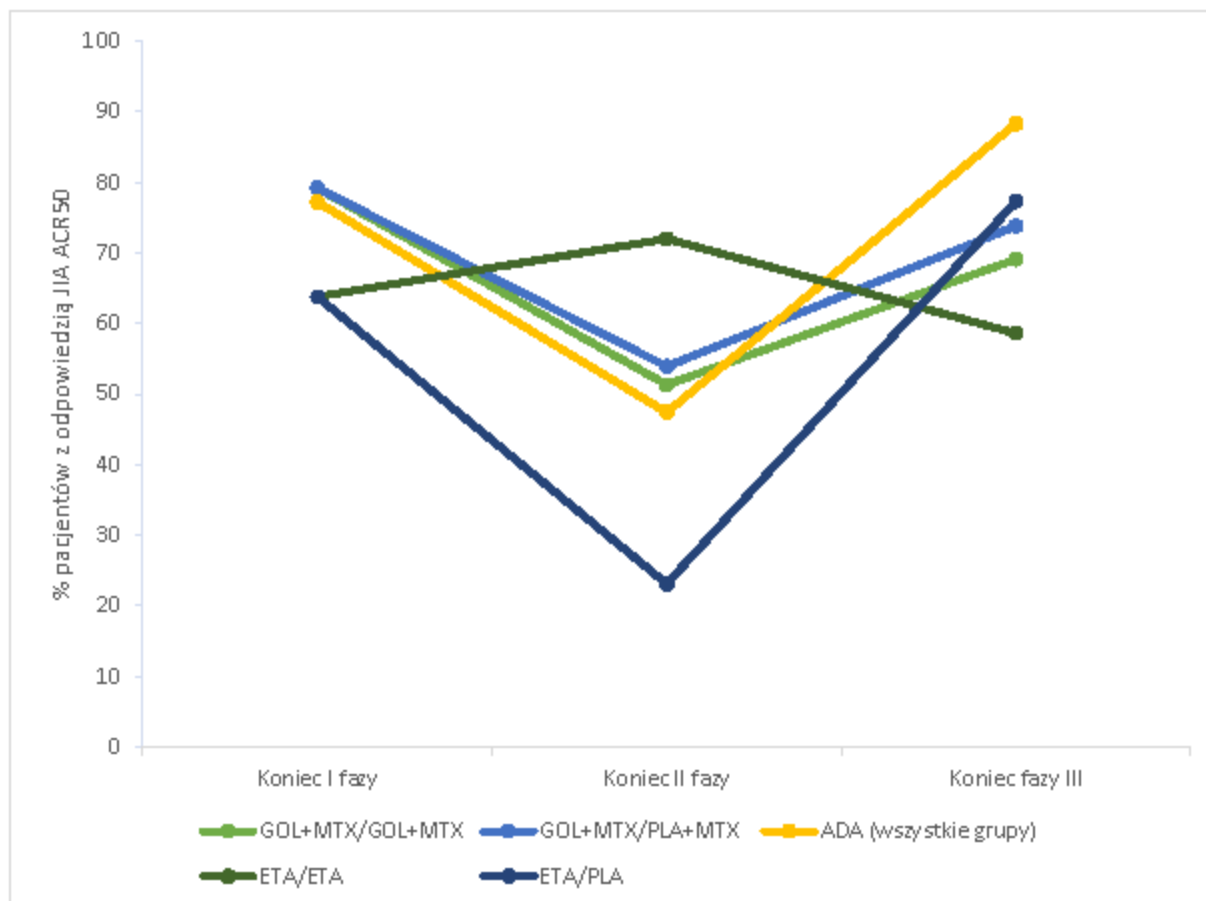
Wznowienie leczenia aktywnego i kontynuacja terapii przez dwa lata miały szczególnie silnie wyrażony efekt w grupie PLA badania ETA (Ryc. 32; badania Lovell 2000 charakteryzowało się najwyższą aktywnością stanu zapalnego spośród analizowanych badań).

Tab. 41. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	47	68	69,1
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	45	61	73,8
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	113	128	88,3

Lovell 2000	ETA	ETA	ok. 96	17	29	58,6
	ETA	PLA	ok. 124	17	22	77,3

Ryc. 32. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



#### 4.2.6.3.1.3 JIA ACR70

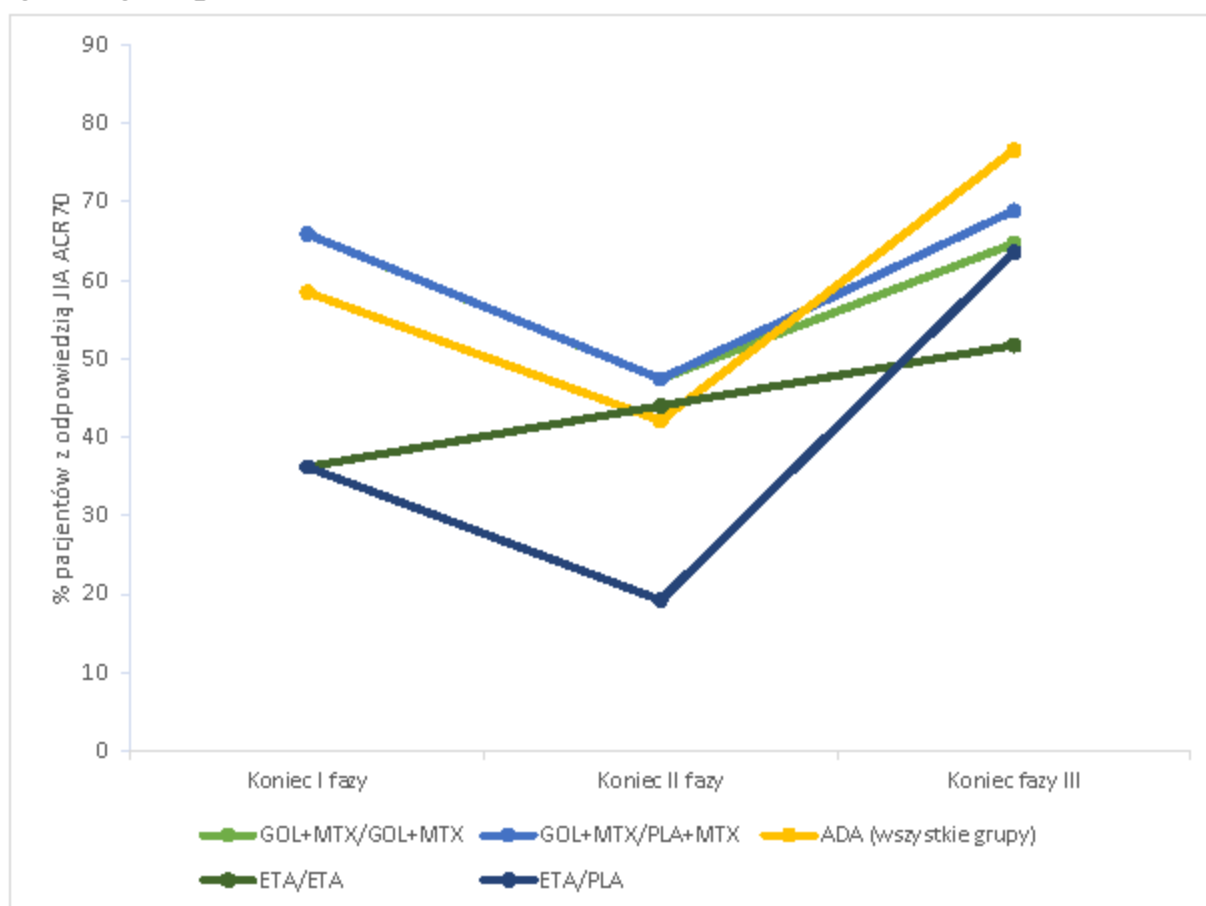
Podobnie jak w przypadku dwóch poprzednich kryteriów, długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR70 przez co najmniej 50% leczonych pacjentów (od ok. 50 do 75% chorych; Tab. 42; Ryc. 33). W przypadku obu grup GOL było to ok. 2/3 leczonych.

Tab. 42. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	44	68	64,7
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	42	61	68,9
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	98	128	76,6

Lovell 2000	ETA	ETA	ok. 96	15	29	51,7
	ETA	PLA	ok. 124	14	22	63,6

Ryc. 33. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



#### 4.2.6.3.1.4 IA ACR90

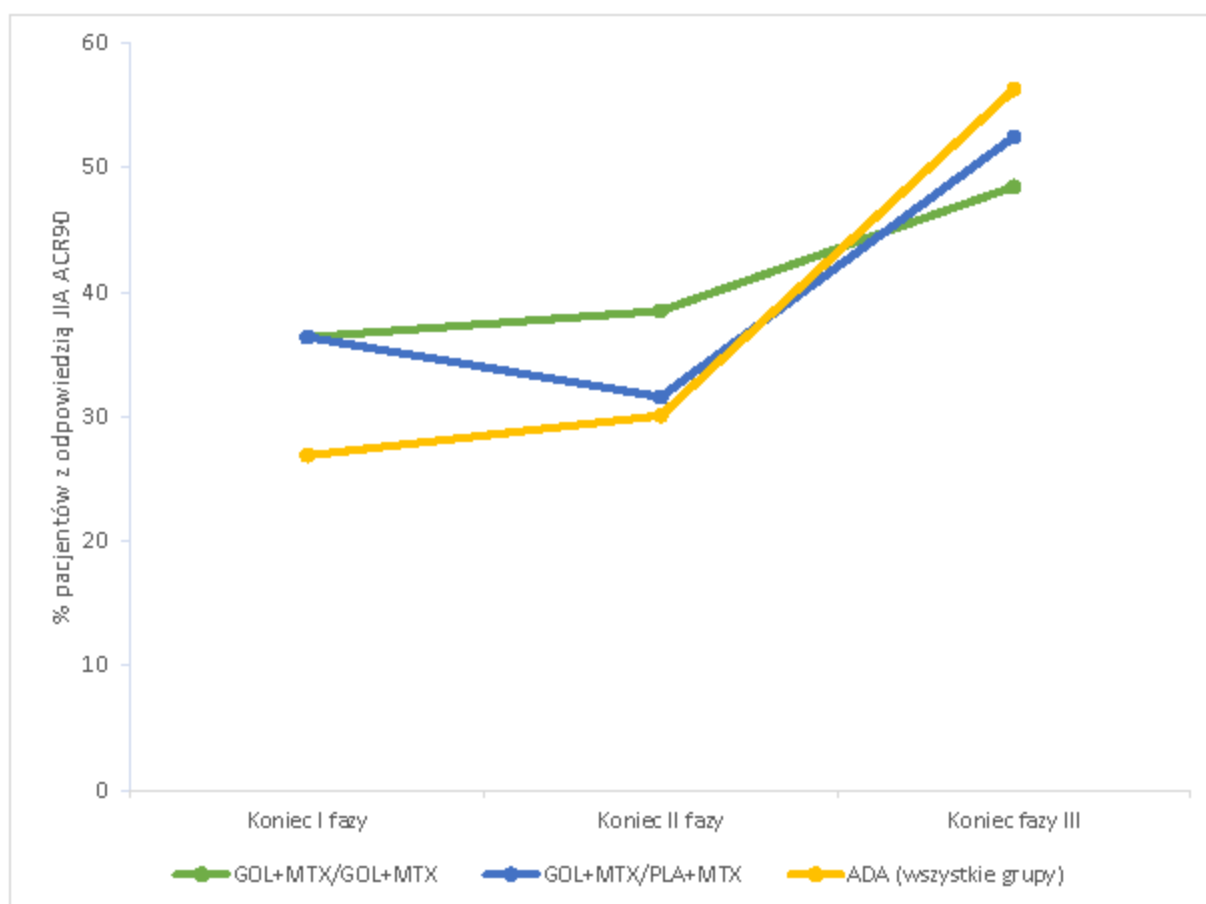
Najsurowsze kryterium JIA ACR - JIA ACR90 - raportowano w fazach przedłużonych badań GOL i ADA (Tab. 43). Uzyskanie 90%-towej poprawy wymagało czasu, co widać w analizie dynamiki zmian w czasie (Ryc. 34). Odpowiedź JIA ACR90 uzyskało ok. 50-55% leczonych.

Tab. 43. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	33	68	48,5
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	32	61	52,5
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	72	128	56,3



Ryc. 34. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.



#### 4.2.6.3.2 Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesowe spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut.

Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tygodni nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tygodni nieprzerwanej terapii GOL).

#### 4.2.6.3.3 Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie III. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba (definicja - patrz powyższy podrozdział), utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

#### **4.2.6.3.4 Wskaźnik aktywności MIZS (JADAS71-ESR)**

Długotrwałe leczenie GOL doprowadziło do ograniczenia aktywności MIZS wyrażanej wskaźnikiem aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71*; zakres skali od 0 do 101; definicja patrz rozdz. 0). Pacjenci zrandomizowani w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,1 (SD 11,8), startując z wyjściowego poziomu 25,7 (SD 12,8), natomiast pacjenci zrandomizowani w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,2 (SD 10,8), startując z wyjściowego poziomu 25,6 (SD 11,4).

## 4.2.7 Bezpieczeństwo

### 4.2.7.1 Faza wstępna

#### 4.2.7.1.1 Golimumab

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania golimumabu zebrano w Tab. 45. Podczas fazy wstępnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 118 pacjentów (68,2%). Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane należące do grup takich jak: infekcje i zakażenia (38,7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,7%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 8 pacjentów (4,6%). Reakcja w miejscu iniekcji leku wystąpiła u 10 pacjentów (5,8%). Czterech pacjentów (2,3%) przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 564,7 na 100 pacjentolat. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 16,8 na 100 pacjentolat. Dane na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych zebrano w Tab. 44.

Tab. 44. Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS).

Zdarzenia	GOL+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	564,7
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	16,8
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu na 100 pacjentolat	bd

Tab. 45. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS).

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	118	173	68,2
Infekcje i zakażenia (łącznie)	67	173	38,7
Zapalenie nosogardła	16	173	9,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	12	173	6,9
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	34	173	19,7
Wymioty	7	173	4,0
Nudności	10	173	5,8
Ból brzucha	8	173	4,6
Biegunka	6	173	3,5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	19	173	11,0
Nasilenie MIZS	6	173	6,5
Zaburzenia ogólne (łącznie)	21	173	12,1
Gorączka	8	173	4,6
Zaburzenia układu nerwowego	14	173	8,1
Ból głowy	10	173	5,8
Reakcje w miejscu iniekcji	10	173	5,8
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	4	173	2,3
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	8	173	4,6

<b>Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)</b>	4	173	2,3
<b>Nasilenie MIZS</b>	3	173	1,7
<b>Artretyzm</b>	1	173	0,6
<b>Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)</b>	2	173	1,2
<b>Zapalenie płuc</b>	0	173	0
<b>Infekcje górnych dróg oddechowych</b>	0	173	0
<b>Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	0	173	0
<b>Zaparcia</b>	0	173	0
<b>Zgon</b>	0	173	0

#### 4.2.7.1.2 Adalimumab

W przypadku adalimumabu nie odnaleziono w publikacji z badania oraz w rejestrze clinicaltrials.gov (nr badania NCT00048542) danych dotyczących liczby pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w fazie wstępnej. W publikacji przedstawiono natomiast częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentorok. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentorok nie zostały przedstawione, ponieważ na ich podstawie nie możliwe jest porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu w fazie wstępnej. Przedstawiono jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych/ciężkich zdarzeń niepożądanych/zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

W fazie wstępnej badania adalimumabu (Lovell 2008a) częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie adalimumab + MTX wynosiła 15,5 na pacjentorok (1550 na 100 pacjentolat) a w grupie adalimumabu wynosiła 15,3 na pacjentorok (1530 na 100 pacjentolat). W obydwu grupach częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 10 na 100 pacjentolat. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania uczestnictwa w badaniu wynosiła 20 na 100 pacjentolat w obu grupach.

**Tab. 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania adalimumabu (Lovell 2008a).**

Zdarzenia	ADA+MTX	ADA
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	1550	1530
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	10	10
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu na 100 pacjentolat	20	20

#### 4.2.7.1.3 Etanercept

W publikacji z badania etanerceptu (Lovell 2000) prezentowano wyłącznie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów.

Podczas fazy wstępnej badania etanerceptu u 39% pacjentów wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia a u 35% infekcje górnych dróg oddechowych. Ból głowy wystąpił u 20% pacjentów. Jeden pacjent został wykluczony z badania po pierwszej dawce etanerceptu ze względu na pokrzywkę. Odnotowano dwie hospitalizacje w związku z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi: jedna w wyniku depresji a druga w wyniku zakażenia przewodu pokarmowego. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej etanerceptu przedstawiono w Tab. 47.

**Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania etanerceptu (Lovell 2000).**

Zdarzenie niepożądane	ETA		
	n	N	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2	69	2,9
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	1	69	1,5
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	27	69	39
Infekcja górnych dróg oddechowych	24	69	35
Ból głowy	14	69	20
Katar	11	69	16
Ból brzucha	11	69	16
Wymioty	10	69	14
Zapalenie gardła	10	69	14
Nudności	8	69	12
Zakażenie przewodu pokarmowego	8	69	12
Wysypka	7	69	10
Zgon	0	69	0

#### 4.2.7.1.4 Tocilizumab

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas fazy wstępnej badania tocilizumabu (CHERISH) zebrano w Tab. 49. W publikacji z badania przedstawiono wyłącznie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 124 pacjentów (66%) leczonych tocilizumabem w fazie wstępnej. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany było zapalenie nosogardła, które wystąpiło u 23 pacjentów (12,2%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 609,2 na 100 pacjentolat. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 13,4 na 100 pacjentolat a ciężkich infekcji 6,7 na 100 pacjentolat. Informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych zebrano w Tab. 48.

**Tab. 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania tocilizumabu (CHERISH).**

Zdarzenia	TOC+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	609,2
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	13,4
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd

**Tab. 49. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania tocilizumabu (CHERISH).**

Zdarzenia niepożądane	TOC+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	124	188	66
Zapalenie nosogardła	23	188	12,2
Ból głowy	15	188	8,0
Infekcja górnych dróg oddechowych	13	188	6,9
Kaszel	7	188	3,7
Zapalenie gardła	8	188	4,3
Nudności	12	188	6,4
Biegunka	7	188	3,7
Wymioty	4	188	2,1
Ból brzucha	5	188	2,7
Ból w jamie ustnej	8	188	4,3
Wysypka	3	188	1,6
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	3	188	1,6
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	7	188	3,7
Zapalenie płuc	1	188	0,5
Zapalenie oskrzeli	2	188	1,1
Zapalenie tkanki łącznej	1	188	0,5
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	1	188	0,5
Podwyższony poziom transaminaz	1	188	0,5
Zaparcie	1	188	0,5
Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe	1	188	0,5

#### 4.2.7.1.5 Zestawienie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów

W Tab. 50 zestawiono dostępne dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat. W badaniu golimumabu oraz tocilizumabu częstość występowania zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat jest podobna. Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat odnotowano w badaniu adalimumabu (w badaniu podana została wartość na pacjenotrok).

**Tab. 50. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej w poszczególnych badaniach.**

Zdarzenia	GOL+MTX (GO-KIDS)	ADA+MTX (Love II 2008a)	TOC+MTX (CHERISH)
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	564,7	1550	609,2
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	16,8	10	13,4
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	20	bd

W Tab. 51 zestawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w fazie wstępnej badania. Zestawiono dane jedynie dla wspólnych zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu golimumabu oraz w przynajmniej jednym badaniu komparatora. W przypadku adalimumabu nie odnaleziono informacji na temat odsetka pacjentów, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło. Odnaleziono jedynie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjentorok, których nie można porównać.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%). Natomiast w fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano znacznie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, nudności, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu.

**Tab. 51. Porównanie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej.**

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX (N=173)	ETA (N=69)	TOC+MTX (N=188)
	%	%	%
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2,3	1,4	1,6
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	68,2	-	66,0
Zapalenie nosogardła	9,2	-	17,1
Infekcje górnych dróg oddechowych	6,9	34,8	6,9
Wymioty	4,0	14,5	2,1
Nudności	5,8	11,6	6,4
Ból brzucha	4,6	15,9	2,7
Biegunka	3,5	-	3,7
Ból głowy	5,8	20,3	-
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	4,6	2,9	3,7
Zapalenie płuc	0	-	0,5
Zaparcia	0	-	0,5
Co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	5,8	39,1	-

## 4.2.7.2 Faza randomizowana

### 4.2.7.2.1 Golimumab

W badaniu GO-KIDS w trakcie fazy randomizowanej 43,4% pacjentów z grupy placebo doznało zaostrzenia choroby i zaczęło przyjmować golimumab przed ukończeniem fazy randomizowanej. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo, jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO-KIDS wynosiła 358,5 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 526,6 na 100 pacjentolat w grupie placebo (Tab. 52). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 32,5 na 100 pacjentolat w grupie placebo oraz 17,1 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu.

**Tab. 52. Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej badania golimumabu (GO-KDS).**

Zdarzenia	GOL+MTX	PLA+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	358,5	526,6
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	17,1	32,5
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	bd

Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas fazy randomizowanej badania golimumabu przedstawiono w Tab. 53. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo wykazała statystycznie istotnie mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI:-26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych łącznie (OR=0,37; 95%CI:0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (1,3% vs 9,2%; p=0,033). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennej różnicy między grupami.



Tab. 53. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy randomizowanej badania golimumabu (GO-KIDS).

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX			PLA*+MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	61	78	78,2	63	76	82,9	0,543	0,74 (0,33; 1,65) p=0,4635	-
Infekcje i zakażenia (łącznie)	37	78	47,4	48	76	63,2	0,054	0,53 (0,28; 1,00) p=0,0508	-
Zapalenie nosogardła	6	78	7,7	9	76	11,8	0,426	0,62 (0,21; 1,84) p=0,3885	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	13	78	16,7	21	76	27,6	0,121	0,52 (0,24; 1,14) p=0,1039	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	12	78	15,4	22	76	28,9	0,052	<b>0,45 (0,20; 0,98)</b> <b>p=0,0453</b>	<b>-13,56 (-26,53; -0,60)</b> <b>p=0,0403</b>
Wymioty	1	78	1,3	5	76	6,6	0,114	0,18 (0,02; 1,62) p=0,1270	-
Nudność	3	78	3,8	4	76	5,3	0,717	0,72 (0,16; 3,33) p=0,6742	-
Ból brzucha	1	78	1,3	7	76	9,2	0,033	0,13 (0,02; 1,07) p=0,0574	-
Biegunka	1	78	1,3	5	76	6,6	0,114	0,18 (0,02; 1,62) p=0,1270	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	14	78	17,9	17	76	22,4	0,550	0,76 (0,34; 1,67) p=0,4948	-
Nasilenie MZS	10	78	12,8	10	76	13,2	1,000	0,97 (0,38; 2,48) p=0,9504	-
Zaburzenia ogólne (łącznie)	7	78	9,0	16	76	21,1	<b>0,043</b>	<b>0,37 (0,14; 0,96)</b> <b>p=0,0406</b>	<b>-12,08 (-23,22; -0,93)</b> <b>p=0,0337</b>
Gorączka	4	78	5,1	11	76	14,5	0,060	0,32 (0,10; 1,05) p=0,0606	-
Zaburzenia układu nerwowego (łącznie)	8	78	10,3	6	76	7,9	0,781	1,33 (0,44; 4,04) p=0,6112	-
Reakcje w miejscu iniekcji	2	78	2,6	3	76	3,9	0,679	0,64 (0,10; 3,94) p=0,6308	-

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX			PLA*+MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	1	78	1,3	3	76	3,9	0,364	0,32 (0,03; 3,11) p=0,3233	-
Ból głowy	6	78	7,7	6	76	7,9	1,000	0,97 (0,30; 3,16) p=0,9626	-
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	8	78	10,3	10	76	13,2	0,623	0,75 (0,28; 2,03) p=0,5761	-
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	4	78	5,1	7	76	9,2	0,365	0,53 (0,15; 1,90) p=0,3318	-
Nasilenie MZS	3	78	3,8	5	76	6,6	0,492	0,57 (0,13; 2,46) p=0,4500	-
Artretyzm	1	78	1,3	2	76	2,6	0,618	0,48 (0,04; 5,41) p=0,5531	-
Ciężkie infekcje i zakażenia	1	78	1,3	2	76	2,6	0,618	0,48 (0,04; 5,41) p=0,5531	-
Zapalenie płuc	0	78	0	1	76	1,3	0,494	0,32 (0,01; 7,99) p=0,4882	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	0	78	0	1	76	1,3	0,494	0,32 (0,01; 7,99) p=0,4882	-
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	78	1,3	0	76	0	1,000	2,96 (0,12; 73,84) p=0,5082	-
Zaparcia	1	78	1,3	0	76	0	1,000	2,96 (0,12; 73,84) p=0,5082	-

\*W trakcie fazy randomizowanej 33/76 (43,4%) pacjentów doznało zaostrzenia choroby i zaczęło przyjmować golimumab przed ukończeniem fazy randomizowanej.

#### 4.2.7.2.2 Adalimumab

Ze względu na brak danych w publikacji z badania adalimumabu (Lovell 2008a) przedstawiających liczbę (odsetki) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, wartości te zaczerpnięto z bazy clinicaltrials.gov (nr badania NCT00048542). Natomiast z publikacji zaczerpnięto jedynie częstość zdarzeń na 100 pacjentolat.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat zaczerpnięte z publikacji Lovell 2008a przedstawiono w Tab. 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej w grupie adalimumab + MTX wynosiła 12,8 na pacjentorok (1280 na 100 pacjentolat), w grupie placebo + MTX wynosiła 10,3 na pacjentorok (1030 na 100 pacjentolat), w grupie adalimumab częstość wynosiła 11,9 na pacjentorok (1190 na 100 pacjentolat) a w grupie placebo 14,4 na pacjentorok (1440 na 100 pacjentolat) (Tab. 54).

W tabelach poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane odnotowane podczas fazy randomizowanej badania adalimumabu. Ekstrahowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych wspólnych z raportowanymi z badania GO-KIDS, a także zdarzenia które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup w badaniu adalimumabu (u co najmniej 5% pacjentów w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych). W podgrupie pacjentów stosujących metotreksat nie wykazano zmiennych różnic pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych, co może wynikać z mało licznych grup. Wskazano jedynie na trend większej częstości występowania objawów grypopodobnych w grupie placebo + MTX (0,0% vs 10,8%;  $p=0,054$ ) oraz reakcji w miejscu iniekcji w grupie golimumabu + MTX (18,4% vs 2,7%;  $p=0,056$ ; Tab. 55).

**Tab. 54. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej w badaniu Lovell 2008a.**

Zdarzenia	ADA+MTX	PLA+MTX	ADA	PLA
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	1280	1030	1190	1440
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	0	10	0	0
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	0	0	0	0

Tab. 55. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie) podczas fazy randomizowanej badania adalimumabu w grupie przyjmującej MTX.

Zdarzenia niepożądane	ADA +MTX			PLA +MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	27	38	71,1	19	37	51,4	0,100	2,33 (0,90; 6,03) p=0,0825	-
Ból ucha	0	38	0,0	0	37	0,0	1,000	-	-
Ból brzucha	0	38	0,0	0	37	0,0	1,000	-	-
Wymioty	3	38	7,9	2	37	5,4	1,000	1,50 (0,24; 9,54) p=0,6674	-
Nudności	0	38	0,0	0	37	0,0	1,000	-	-
Gorączka	2	38	5,3	0	37	0,0	0,493	5,14 (0,24; 110,71) p=0,2962	-
Reakcja w miejscu iniekcji	7	38	18,4	1	37	2,7	0,056	8,13 (0,95; 69,76) p=0,0561	-
Zapalenie nosogardła	5	38	13,2	4	37	10,8	1,000	1,25 (0,31; 5,07) p=0,7548	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	5	38	13,2	4	37	10,8	1,000	1,25 (0,31; 5,07) p=0,7548	-
Infekcja wirusowa	6	38	15,8	2	37	5,4	0,262	3,28 (0,62; 17,44) p=0,1633	-
Ból głowy	2	38	5,3	3	37	8,1	0,674	0,63 (0,10; 4,00) p=0,6240	-
Wysypka	1	38	2,6	1	37	2,7	1,000	0,97 (0,06; 16,15) p=0,9848	-
Choroba grypopodobna	0	38	0,0	4	37	10,8	0,054	0,10 (0,01; 1,86) p=0,1216	-
Pieczenie w miejscu iniekcji	1	38	2,6	2	37	5,4	0,615	0,47 (0,04; 5,45) p=0,5483	-
Ból w miejscu iniekcji	7	38	18,4	6	37	16,2	1,000	1,17 (0,35; 3,87) p=0,8010	-
Ogólny ból	1	38	2,6	1	37	2,7	1,000	0,97 (0,06; 16,15) p=0,9848	-
Stłuczenie	7	38	18,4	5	37	13,5	0,754	1,45 (0,41; 5,04) p=0,5635	-
Przećcos	4	38	10,5	1	37	2,7	0,358	4,24 (0,45; 39,82) p=0,2068	-
Kontuzja	2	38	5,3	1	37	2,7	1,000	2,00 (0,17; 23,05) p=0,5784	-
Co najmniej jedno dężkie zdarzenie niepożądane	3	38	7,9	2	37	5,4	1,000	1,50 (0,24; 9,54) p=0,6674	-

#### 4.2.7.2.3 Etanercept

W publikacji z badania etanerceptu (Lovel 2000) nie przedstawiono tabelarycznego zestawienia danych dotyczących bezpieczeństwa etanerceptu w porównaniu z placebo. Podano jedynie krótkie podsumowanie, które przytoczono poniżej.

W fazie randomizowanej badania etanerceptu nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła u jednego pacjenta w grupie eksperymentalnej oraz u jednego w grupie kontrolnej. Nie odnotowano w grupie etanerceptu odchyień w badaniach laboratoryjnych, które wymagały pilnej interwencji. Żaden z

pacjentów nie doświadczył stałego wzrostu poziomu przeciwciał ani nie odnotowano u żadnego z pacjentów objawów innej choroby autoimmunologicznej.

#### 4.2.7.2.4 Tocilizumab

W fazie randomizowanej badania tocilizumabu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą eksperymentalną a grupą kontrolną. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane odnotowane podczas fazy randomizowanej badania tocilizumabu (CHERISH) zebrano w Tab. 57.

W Tab. 56 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy randomizowanej badania CHERISH w przeliczeniu na 100 pacjentolat. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej badania wynosiła 454,7 na 100 pacjentolat w grupie eksperymentalnej oraz 514,4 na 100 pacjentolat w grupie kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej badania wynosiła 9,3 na 100 pacjentolat a grupie kontrolnej 10,9 na 100 pacjentolat. Ciężkie infekcje w grupie tocilizumabu występowały z częstością 3,1 na 100 pacjentolat, natomiast w grupie placebo nie odnotowano ciężkich infekcji.

**Tab. 56. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej w badaniu tocilizumabu CHERISH.**

Zdarzenia	TOC+MTX	PLA+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	454,7	514,4
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	9,3	10,9
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	bd

**Tab. 57. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy randomizowanej badania tocilizumabu (CHERISH).**

Zdarzenie niepożądane	TOC+MTX			PLA+MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1	82	1,2	2	81	2,5	0,620	0,49 (0,04; 5,49) p=0,5609	-
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	58	82	70,7	60	81	74,1	0,727	0,85 (0,43; 1,68) p=0,6333	-
Zapalenie nosogardła	14	82	17,1	9	81	11,1	0,369	1,65 (0,67; 4,05) p=0,2775	-
Ból głowy	3	82	3,7	0	81	0	0,245	7,18 (0,36; 141,18) p=0,1948	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	4	82	4,9	2	81	2,5	0,682	2,03 (0,36; 11,38) p=0,4228	-
Kaszel	2	82	2,4	1	81	1,2	1,000	2,00 (0,18; 22,50) p=0,5746	-
Zapalenie gardła	3	82	3,7	3	81	3,7	1,000	0,99 (0,19; 5,04) p=0,9878	-
Nudności	2	82	2,4	2	81	2,5	1,000	0,99 (0,14; 7,18) p=0,9901	-
Biegunka	2	82	2,4	3	81	3,7	0,682	0,65 (0,11; 4,00) p=0,6420	-

Wymioty	3	82	3,7	1	81	1,2	0,620	3,04 (0,31; 29,83) p=0,3404	-
Ból brzucha	2	82	2,4	2	81	2,5	1,000	0,99 (0,14; 7,18) p=0,9901	-
Ból w jamie ustnej	1	82	1,2	5	81	6,2	0,117	0,19 (0,02; 1,64) p=0,1307	-
Wysypka	4	82	4,9	1	81	1,2	0,367	4,10 (0,45; 37,53) p=0,2113	-
Co najmniej jedno dzieżkie zdarzenie niepożądane	3	82	3,7	3	81	3,7	1,000	0,99 (0,19; 5,04) p=0,9878	-
Zapalenie płuc	1	82	1,2	0	81	0	1,000	3,00 (0,12; 74,74) p=0,5031	-
Złamanie kończyny górnej	1	82	1,2	0	81	0	1,000	3,00 (0,12; 74,74) p=0,5031	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	0	82	1,2	1	81	0	0,497	0,33 (0,01; 8,10) p=0,4936	-
Choroba psychosomatyczna	1	82	1,2	0	81	0	1,000	3,00 (0,12; 74,74) p=0,5031	-
Zapalenie jelita grubego	0	82	1,2	1	81	0	0,497	0,33 (0,01; 8,10) p=0,4936	-
Migrena	0	82	1,2	1	81	0	0,497	0,33 (0,01; 8,10) p=0,4936	-

#### 4.2.7.2.5 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu GO-KIDS oraz badaniach komparatorów.

##### *Golimumab vs adalimumab*

W tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i adalimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnych różnic między interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem porównania jest to, iż dane z badania golimumabu dotyczą wszystkich zdarzeń niepożądanych, natomiast dane z badania adalimumabu przedstawiają inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Tab. 58. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz adalimumabu.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	ADA+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs ADA+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	2,33 (0,90; 6,03)	0,32 (0,09; 1,1)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,25 (0,31; 5,07)	0,5 (0,08; 2,92)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	1,25 (0,31; 5,07)	0,42 (0,08; 2,07)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	1,50 (0,24; 9,54)	0,12 (0,01; 2,12)
Gorączka	0,32 (0,10; 1,05)	5,14 (0,24; 110,71)	0,06 (0; 1,67)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	0,63 (0,10; 4,00)	1,54 (0,17; 13,8)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	1,50 (0,24; 9,54)	0,5 (0,06; 4,09)
Pacjenci z co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	0,64 (0,10; 3,94)	8,13 (0,95; 69,76)	0,08 (0; 1,31)

\*Zdarzenie niepożądane, które nie wystąpiło w grupie eksperymentalnej oraz w grupie placebo.

#### *Golimumab vs etanercept*

Ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu.

#### *Golimumab vs tocilizumab*

W tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i tocilizumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 59. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	TOC+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs TOC+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	0,85 (0,43; 1,68)	0,87 (0,3; 2,49)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,65 (0,67; 4,05)	0,38 (0,09; 1,54)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	2,03 (0,36; 11,38)	0,26 (0,04; 1,7)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	3,04 (0,31; 29,83)	0,06 (0; 1,41)
Nudności	0,72 (0,16; 3,33)	0,99 (0,14; 7,18)	0,73 (0,06; 8,9)
Ból brzucha	0,13 (0,02; 1,07)	0,99 (0,14; 7,18)	0,13 (0,01; 2,37)
Biegunka	0,18 (0,02; 1,62)	0,65 (0,11; 4,00)	0,28 (0,02; 4,79)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	7,18 (0,36; 141,18)	0,14 (0,01; 3,33)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	0,99 (0,19; 5,04)	0,76 (0,11; 5,11)
Zapalenie płuc	0,32 (0,01; 7,99)	3,00 (0,12; 74,74)	0,11 (0; 10,08)
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	0,32 (0,03; 3,11)	0,49 (0,04; 5,49)	0,65 (0,02; 18,03)

### 4.2.7.3 Faza przedłużona

#### 4.2.7.3.1 Golimumab

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy przedłużonej badania GO-KIDS przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki bezpieczeństwa dotyczą 145 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej po fazie randomizowanej. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 115 pacjentów (79,3%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 20 pacjentów (13,8%).



**Tab. 60. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy przedłużonej badania golimumabu (GO-KIDS).**

Zdarzenie niepożądane	GOL +MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	115	145	79,3
Infekcje i zakażenia (łącznie)	81	145	55,9
Zapalenie nosogardła	25	145	17,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	25	145	17,2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	41	145	28,3
Wymioty	16	145	11,0
Nudności	6	145	4,1
Ból brzucha	3	145	2,1
Biegunka	6	145	4,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	37	145	25,5
Nasilenie MZS	19	145	13,1
Zaburzenia ogólne (łącznie)	21	145	14,5
Gorączka	7	145	4,8
Zaburzenia układu nerwowego	13	145	9,0
Ból głowy	9	145	6,2
Reakcje w miejscu iniekcji	7	145	4,8
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	20	145	13,8
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	9	145	6,2
Nasilenie MZS	7	145	4,8
Artretyzm	2	145	1,4
Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)	6	145	4,1
Zapalenie płuc	1	145	0,7
Infekcje górnych dróg oddechowych	1	145	0,7
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2	145	1,4
Zaparcia	1	145	0,7

#### 4.2.7.3.2 Etanercept

Dane na temat bezpieczeństwa etanerceptu z fazy przedłużonej badania Lovell 2000 odnaleziono w publikacji Lovell 2003. Do fazy przedłużonej badania włączono 84% pacjentów, którzy uczestniczyli w fazie wstępnej badania. Prezentowane w publikacji dane dotyczą okresu terapii etanerceptem w fazie przedłużonej badania dla mediany wynoszącej 2,3 lata. Jednakże w drugim roku terapii opisywano jedynie istotne zdarzenia niepożądane m.in.: wymagające hospitalizacji pacjenta.

W publikacji Lovell 2003 sposób prezentowania danych dotyczących bezpieczeństwa uniemożliwia ich porównanie z danymi z badania GO-KIDS (częstość występowania zdarzeń na pacjentorok), z tego względu bezpieczeństwo etanerceptu z okresu 2 lat terapii w fazie przedłużonej badania w niniejszej analizie przedstawiono głównie w formie opisowej. Nieliczne dane prezentowane w formie liczby pacjentów, u których odnotowano zdarzenie niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej.

Podczas wydłużenia czasu leczenia etanerceptem nie odnotowano istotnego zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz infekcji. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym infekcji) podczas 1-go roku fazy przedłużonej były zbliżone do odnotowanych podczas fazy wstępnej i randomizowanej badania Lovell 2000.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezwiązanymi z infekcjami były: ból głowy, ból brzucha, katar, nudności, gorączka, przypadkowe uszkodzenia ciała i wysypka.

Najczęściej występującymi infekcjami były: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie krtani, infekcje skóry, zespół grypopodobny, zapalenie ucha środkowego i zapalenie spojówek.

**Tab. 61. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy przedłużonej badania etanerceptu (Lovell 2000).**

Zdarzenie niepożądane	ETA		
	n	N	%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	9	58	15,5
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2	58	3,4
Zakażenie wirusem WZW (wirusowe zapalenie wątroby)	3	58	5,2

#### 4.2.7.3.3 Adalimumab i Tocilizumab

Nie odnaleziono danych na temat bezpieczeństwa terapii adalimumabem i tocilizumabem podczas faz przedłużonych badań, w publikacjach zakwalifikowanych do niniejszej analizy, które można by zestawzić z wynikami badania GO-KIDS. W publikacji z badania tocilizumabu (Brunner 2014) brak jest wyników fazy przedłużonej badania. Natomiast w publikacji z badania adalimumabu (Lovell 2008a) prezentowane są dane na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych na pacjentorok dla grupy leczonych w fazie przedłużonej adalimumabem + MTX oraz samym adalimumabem (w badaniu GO-KIDS prezentowane są częstości zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjentolat z fazy przedłużonej, ale z podziałem na terapię w fazie wcześniejszej - randomizowanej; brak wyników łącznie dla wszystkich pacjentów).

#### 4.2.7.3.4 Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu z faz przedłużonych

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu była podobna. W badaniu golimumabu 13,8% pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu 15,5% pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

#### 4.2.7.4 Cały okres trwania badania

##### 4.2.7.4.1 Golimumab

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas całego okresu trwania badania golimumabu (GO-KIDS) przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki dotyczą 173 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania. W trakcie badania GO-KIDS co najmniej jedno zdarzenie

niepożądane wystąpiło u 160 (92,5%) pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39 (22,5%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (28,3%), zapalenie nosa i gardła (25,4%), zaostrzenie MIZS (22,5%) oraz wymioty (14,5%). Szesnastu (9,2%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tab. 62. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie całego okresu trwania badania golimumabu (GO-KIDS).**

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	160	173	92,5
Infekcje i zakażenia (łącznie)	135	173	78,0
Infekcje górnych dróg oddechowych	49	173	28,3
Zapalenie nosogardła	44	173	25,4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	73	173	42,2
Wymioty	25	173	14,5
Nudności	22	173	12,7
Ból brzucha	17	173	9,8
Biegunka	16	173	9,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	63	173	36,4
Nasilenie MZS	39	173	22,5
Zaburzenia ogólne (łącznie)	54	173	31,2
Gorączka	24	173	13,9
Zaburzenia układu nerwowego	33	173	19,1
Ból głowy	26	173	15,0
Reakcja w miejscu iniekcji	20	173	11,6
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	16	173	9,2
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	39	173	22,5
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	21	173	12,1
Nasilenie MZS	17	173	9,8
Artretyzm	4	173	2,3
Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)	11	173	6,4
Zapalenie płuc	2	173	1,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	2	173	1,2
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3	173	1,7
Zaparcia	2	173	1,2

#### 4.2.7.4.2 Adalimumab

Dane na temat bezpieczeństwa adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem z całego okresu trwania badania (136 tygodni) przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki dotyczą 71 pacjentów leczonych metotreksatem przed włączeniem do badania, którzy otrzymali leczenie skojarzone z adalimumabem. Ekstrahowano dane dotyczące zdarzeń niepożądanych wspólnych z raportowanymi z badania GO-KIDS oraz zdarzeń, które wystąpiły w badaniu adalimumabu u co najmniej 10% pacjentów (co najmniej 5% pacjentów w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych).

**Tab. 63. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie całego okresu trwania badania adalimumabu (Lovell 2008a), w grupie leczonych metotreksatem.**

Zdarzenie niepożądane	ADA+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane	62	71	87,3
Infekcje górnych dróg oddechowych	21	71	29,6
Ból w miejscu iniekcji	14	71	19,7
Infekcja wirusowa	13	71	18,3
Zapalenie nosogardła	9	71	12,7
Nudności	9	71	12,7
Ból głowy	9	71	12,7
Zapalenie gardła	9	71	12,7
Reakcja w miejscu iniekcji	8	71	11,3
Wymioty	5	71	7,0
Gorączka	4	71	5,6
Nasilenie MZS	2	71	2,8
Ból brzucha	0	71	0,0
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	13	71	18,3
Nasilenie MZS	5	71	7,0
Artretyzm	2	71	2,8
Zapalenie płuc	0	71	0
Infekcje górnych dróg oddechowych	0	71	0
Zaparcia	0	71	0

#### 4.2.7.4.3 Etanercept i tocilizumab

W zakwalifikowanych do niniejszej analizy badaniach etanerceptu i tocilizumabu nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa z całego okresu trwania badania.

#### 4.2.7.4.4 Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania

Ograniczeniem porównania bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badań jest porównanie nie w pełni przystających do siebie danych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych golimumabu uwzględniają również ciężkie zdarzenia niepożądane. Natomiast częstości występowania zdarzeń niepożądanych adalimumabu dotyczą wyłącznie innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Profile bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu są zbliżone. Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas całego okresu trwania badań doświadczyło ok. 90% pacjentów w obu badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22,5% pacjentów leczonych golimumabem i 18,3% pacjentów leczonych adalimumabem.

Najczęściej występującymi infekcjami w obydwu badaniach były infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Ponadto w obu badaniach pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy zdarzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności), przy czym w badaniu adalimumabu nie odnotowano bólów brzucha.

Tab. 64. Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania.

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX (N=173)	ADA+MTX (N=71)
	%	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	92,5	87,3 (inne niż ciężkie)
Infekcje górnych dróg oddechowych	28,3	29,6 (inne niż ciężkie)
Zapalenie nosogardła	25,4	12,7 (inne niż ciężkie)
Ból głowy	15,0	12,7 (inne niż ciężkie)
Wymioty	14,5	7,0 (inne niż ciężkie)
Gorączka	13,9	5,6 (inne niż ciężkie)
Nudności	12,7	12,7 (inne niż ciężkie)
Ból brzucha	9,8	0,0 (inne niż ciężkie)
Reakcja w miejscu iniekcji	11,6	11,3 (inne niż ciężkie)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	22,5	18,3
Ciężkie nasilenie MIZS	9,8	7,0
Ciężki artretyzm	2,3	2,8

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż populacja pacjentów biorących udział we włączonych badaniach różni się od populacji zdefiniowanej w PICOS (populacji docelowej). Populacja docelowa obejmuje dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Natomiast populacja pacjentów włączonych do badania GO-KIDS (badanie rejestracyjne golimumabu) oraz badań komparatorów uwzględnia również dzieci z masą ciała poniżej 40 kg. Tym samym populacja docelowa stanowi podgrupę osób biorących udział w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu.

Ograniczeniem analizy, wpływającym na heterogeniczność zakwalifikowanych badań, jest sposób postępowania z pacjentami z grupy placebo, u których odnotowano zaostrzenie choroby w fazie randomizowanej. W każdym z badań w przypadku zaostrzenia choroby u pacjentów stosujących placebo w fazie randomizowanej była możliwość ponownego włączenia terapii lekiem biologicznym. Jednakże w badaniu GO-KIDS w przypadku takich pacjentów wznowienie podawania golimumabu odbywało się w ramach fazy randomizowanej. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo (56,6%; 43/76), jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu (43,4%; 33/76). Natomiast w badaniach komparatorów tacy pacjenci przerywali udział w fazie randomizowanej i przechodzili do fazy przedłużonej, w której ponownie otrzymywali badany lek.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt, iż dawkowanie badanych leków biologicznych nie jest w pełni zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL, a tym samym nie jest w pełni zgodne z zapisami programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MZS o przebiegu agresywnym”. Według ChPL golimumab należy podawać dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 50 mg na dawkę, podczas gdy w badaniu dawka była zależna od powierzchni ciała pacjenta a 50 mg było dawką maksymalną. W przypadku adalimumabu, według ChPL, dzieciom powyżej 12 roku życia należy podawać maksymalną dawkę stosowaną w badaniu. Dzieciom w wieku od 2 do 12 lat należy podawać dawkę zgodną z dawką w badaniu. Jedyną różnicą jest dawka maksymalna u dzieci poniżej 4 roku życia wynosząca 20 mg (według ChPL). Dawkowanie etanereptu w ChPL jest rozszerzone o możliwość podania podwójnej dawki raz w tygodniu (0,8 mg/kg masy ciała, maksymalnie 50 mg na dawkę). Dawkowanie tocilizumabu w ChPL, w przeciwieństwie do dawkowania w badaniu, nie przewiduje podawania 8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg, tylko dawkowanie 12 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie.

Zakwalifikowane badania pierwotne różniły się pod względem leków/dawek leków stosowanych w ramach terapii towarzyszącej leczeniu biologicznemu. Protokoły badań zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii takich jak NLPZ, kortykosteroidy oraz MTX. We wszystkich badaniach dozwolone były stałe dawki NLPZ. Maksymalna dozwolona dawka kortykosteroidów była jednakowa w każdym badaniu, jednakże badania różniły się pod względem: odsetka pacjentów przyjmujących kortykosteroidy oraz średniej stosowanej dawki kortykosteroidów (patrz Tab. 13). Ponadto zakwalifikowane badania różniły się pod względem możliwości przyjmowania metotreksatu w trakcie badania. W badaniu golimumabu oraz w jednej (uwzględnionej w analizie) podgrupie badania adalimumabu wszyscy pacjenci przyjmowali MTX. W badaniu

tocilizumabu większość pacjentów (79%) przyjmowało MTX. Natomiast w badaniu etanerceptu stosowanie MTX nie było dozwolone w trakcie badania i u pacjentów leczonych MTX przed włączeniem do badania musiało zostać przerwane na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania.

Włączone badania różniły się pod względem czasu trwania poszczególnych faz. W przypadku fazy wstępnej te różnice są niewielkie i dotyczą tylko badania etanerceptu, w ramach którego faza wstępna trwała 12 tygodni a w pozostałych badaniach 16 tygodni. Większe różnice natomiast występują w czasie trwania faz randomizowanych. Faza randomizowana w badaniu etanerceptu trwała 16 tygodni, w badaniu tocilizumabu 24 tygodnie a w badaniach golimumabu oraz adalimumabu faza randomizowana trwała po 32 tygodnie, a więc dwa razy dłużej niż w badaniu etanerceptu.

Przeprowadzone porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu z komparatorami (adalimumabem i tocilizumabem) jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody oraz z heterogeniczności uwzględnionych badań. Badania różniły się czasem trwania faz randomizowanych oraz stosowaniem MTX i kortykosteroidów (jak opisano powyżej). Ponadto minimalny wiek włączanych pacjentów w badaniach golimumabu oraz tocilizumabu (2 lata) różnił się od tego w badaniach adalimumabu (4 lata). Włączone do analizy badania różniły się również pod względem liczebności (do fazy randomizowanej zostało włączonych 154 pacjentów w badaniu golimumabu, 75 pacjentów przyjmujących MTX w badaniu adalimumabu oraz 163 pacjentów w badaniu tocilizumabu). Ze względu na powyższe, wyniki porównania pośredniego należy analizować z pewną ostrożnością.

## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

W dniu 23.04.2018 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją oraz badań obserwacyjnych o najwyższej wiarygodności spełniających predefiniowane kryteria. Ze względu na brak badań, w których bezpośrednio porównano golimumab z komparatorami, powyższe źródła danych przeszukano również pod kątem badań RCT: adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w leczeniu wielostawowego MIZS.

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem), z tego względu do analizy zakwalifikowano badania przeprowadzone w szerszej populacji (uwzględniającej również dzieci o niższej masie ciała).

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych włączono do analizy klinicznej:

- badanie RCT golimumabu (GO-KIDS) oraz
- trzy badania RCT komparatorów: adalimumabu (Lovell 2008a), etanerceptu (Lovell 2000) i tocilizumabu (CHERISH).

Wszystkie zakwalifikowane badania miały podobną konstrukcję (badania typu *withdrawal trial*) i składały się z 3 faz (wstępnej, randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego i przedłużonej). We wszystkich badaniach interwencją porównawczą było placebo. Badanie etanerceptu różniło się od pozostałych badań brakiem terapii skojarzonej z metotreksatem. Zakwalifikowane badania oceniono na 4 punkty (badanie tocilizumabu CHERISH) oraz 5 punktów (pozostałe badania) w skali Jadad, co świadczy o wysokiej jakości badań. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano za niskie w badaniach golimumabu i adalimumabu oraz nieznanie w pozostałych badaniach.

Ze względu na brak badań, w których bezpośrednio porównano golimumab z komparatorami zalecane jest przeprowadzenie porównania pośredniego. Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania. Powyższe źródła heterogeniczności omówiono szczegółowo w podrozdziałach 4.2.5 oraz 6.2.1. Ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność nie przeprowadzono porównania pośredniego ilościowego skuteczności analizowanych technologii medycznych, a jedynie porównanie jakościowe. Bezpieczeństwo analizowanych technologii medycznych porównano zarówno ilościowo (porównanie pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera) oraz jakościowo.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano jedno badanie wtórne - przegląd systematyczny Tarkiainen 2015 - w którym porównano bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF $\alpha$  u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów stosujących golimumab włączonych do badania, nie zamieszczono



bezpośredniego porównania wyników tych pacjentów z wynikami pacjentów stosujących inne inhibitory TNF $\alpha$ .

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

## 6.2 Wyniki końcowe przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Heterogeniczność badań

Wszystkie cztery badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań typu *withdrawal trial* (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) i charakteryzowały się ogólnie podobną, trójfazową konstrukcją. Poza tym ogólnym podobieństwem, zakwalifikowane badania cechowały się również znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Pierwsza zidentyfikowana różnica dotyczyła długości fazy I. W trzech badaniach (GOL, ADA, TOC) długość fazy wstępnej wynosiła 16 tygodni, podczas gdy w badaniu ETA była o 25% krótsza. Większe różnice dotyczyły długości fazy II. Faza randomizowanego odstawienia trwała 16 tygodni w badaniu ETA, o 50% dłużej w badaniu TOC (24 tyg.) i o 100% dłużej w badaniach GOL i ADA (32 tyg.). W efekcie, na koniec fazy II, pacjenci którzy zostali zrandomizowani do podtrzymania leczenia aktywnego, otrzymywali aktywne leczenie od 28 tyg. (ETA), do 48 tyg. (GOL, ADA).

Spoglądając na wyniki fazy I i analizując odsetek pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIAACR30, 50 czy 70 można odnieść wrażenie, że ETA charakteryzuje się mniejszą skutecznością niż GOL+MTX lub TOC+MTX. Taki wniosek wydaje się być przedwczesny, jeśli będziemy pamiętać o tym, że pacjenci w badaniu ETA charakteryzowali się największą wyjściową intensywnością stanu zapalnego, a faza leczenia wstępnego była w badaniu ETA o 25% krótsza niż w badaniach pozostałych leków biologicznych (za krótka by u tak ciężkich pacjentów osiągnąć poziom odpowiedzi podobny do poziomu, który obserwowano w badaniach pozostałych leków).

Leczenie skojarzone z MTX było stosowane w badaniach: GOL, ADA (jedna grupa badana, połowa pacjentów całego badania) oraz TOC (79% badanych), podczas gdy monoterapia lekiem biologicznym - w badaniach: ETA oraz ADA (druga grupa badana, wyniki dla obu grup raportowano oddzielnie). Odsetek pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w fazie wstępnej był podobny i niski w grupach z leczeniem skojarzonym (od 11 do 11,8%) i jednocześnie podobny i wysoki w grupach z monoterapią lekiem biologicznym (od 26,1 do 32,6%). Wysokie odsetki pacjentów odsianych z grup z monoterapią w porównaniu z pozostałymi trzema grupami (11-12%), mogą stanowić o bardziej intensywnej selekcji pacjentów potencjalnie odpowiadających na leczenie biologiczne przed rozpoczęciem fazy randomizowanej w badaniu ETA oraz grupie monoterapii w badaniu ADA. Analizując zestawienie wyników fazy I można dostrzec, że większe znaczenie miało czy lek biologiczny był stosowany w skojarzeniu z metotreksatem (lepsze wyniki) czy też stosowany w monoterapii (gorsze wyniki), niż to który konkretnie lek biologiczny stosowano.

Niewielkie różnice w konstrukcji faz II - schemat postępowania w przypadku zaostrzenia u pacjenta zrandomizowanego do grupy placebo, decydują o dużej odmienności badań i niewielkiej porównywalności wyników ich faz II. W badaniach ETA oraz TOC, w przypadku

zaostrenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kończył udział w fazie randomizowanej i przechodził do fazy III. W badaniu ADA, w przypadku zaostrenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent taki kontynuował przyjmowanie placebo do końca fazy II (czyli do ukończenia 48 tyg.). W badaniu GOL, w przypadku zaostrenia u pacjenta z grupy placebo, pacjent kontynuował II fazę badania do końca 48 tygodnia, ale od momentu zaostrenia przyjmował leczenie aktywne. Taka sytuacja dotyczyła 33 z 76 (43,4%) pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego. W efekcie powyższych rozwiązań, wyniki fazy II dla pacjentów z grupy placebo, którzy mieli zaostrenie odzwierciedlają - w przypadku: ETA i TOC - stan w momencie zaostrenia, ADA - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale pacjent do końca fazy II przyjmował placebo, GOL - stan na koniec fazy II (48 tydz.), ale od momentu zaostrenia pacjent przyjmował leczenie aktywne (GOL). Taka sytuacja dotyczyła 43,4% pacjentów z grupy placebo. Blisko 20% pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego miało zaostrenie już w 20 tyg. badania (4 tygodnie po rozpoczęciu fazy II). W przypadku tej grupy pacjentów, wyniki fazy II choć zaliczane do grupy PLA, odzwierciedlają sekwencję leczenia: 16 tyg. leczenia GOL w fazie I, 4 tyg. przyjmowania placebo w fazie II oraz 28 tyg. leczenia GOL w fazie II.

Pacjenci w badaniu GO-KIDS charakteryzowali się również niską wyjściową intensywnością stanu zapalnego: liczba stawów z aktywną chorobą - 15 (w porównaniu do 28 w badaniu ETA), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości - 12 (w porównaniu do 18 w badaniu TOC), relatywnie dobra ocena sprawności wg CHAQ - 1,0 (w porównaniu do 1,4 w badaniach ETA i TOC), relatywnie dobrą oceną choroby przez pacjenta/opiekuna - 4,4 punkty (w porównaniu do 5 w badaniu ETA i 5,3 w badaniu TOC), relatywnie dobrym wynikiem oceny aktywności choroby wg lekarza - 5,6 (w porównaniu do 7 w badaniu ETA), relatywnie niskim OB. - 21,6 mm/h (w porównaniu do średnio 35 mm/h w badaniach ETA i TOC; przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 15 mm/h). Niską wyjściową aktywność stanu zapalnego potwierdzał poziom CRP, który wynosił średnio 1,1 mg/dl w badaniu GO-KIDS oraz średnio 2,3 mg/dl w badaniu TOC oraz 3,5 mg/dl w badaniu ETA (przy normie w laboratoriach Synevo w Polsce < 0,5 mg/dl). Analizując wyjściowy rozkład CRP, odnotowano że u jedynie 19,5% pacjentów w badaniu GOL poziom CRP wynosił 1 mg/dl lub więcej, w porównaniu do 78% pacjentów w badaniu TOC. Jedynie 33,1% pacjentów w badaniu GO-KIDS miało poziom CRP równy 0,5 mg/dl lub większy (czyli przekraczało normę funkcjonującą w laboratoriach Synevo w Polsce).

Niska wyjściowa aktywność stanu zapalnego pacjentów w badaniu GO-KIDS wiązała się z relatywnie mniejszą podatnością na leczenie biologiczne w grupach z leczeniem aktywnym oraz relatywnie dobrymi wynikami osiąganymi przez pacjentów z grupy placebo. Przykładowo, w grupie placebo badania ETA, w fazie randomizowanej, mediana czasu do zaostrenia choroby wyniosła 28 dni, podczas gdy w grupie placebo w badaniu GOL była ponad trzy razy dłuższa - 95,6 dnia. W fazie randomizowanej badania, zaostrenia doświadczyło ok. 47,4% pacjentów z grupy placebo badania GOL, w porównaniu do 64,9% w grupie placebo badania ADA (grupy z leczeniem skojarzonym z MTX), czy 80,8% w grupie placebo badania ETA. Spośród wszystkich grup placebo, ta z badania GO-KIDS charakteryzowała się też najwyższym odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź według kryterium JIA ACR30 (55,3% w porównaniu z 32,1% dla ADA), JIA ACR50 (53,9% w porównaniu z 23,1% dla ETA), JIA ACR70 (47,4% w porównaniu do 19,2% dla ETA), a także JIA ACR90 (31,6% w porównaniu dla 17,9% dla ADA).

Omówione powyżej źródła heterogeniczności sprawiają, że cztery zakwalifikowane do przeglądu badania kliniczne są w dużym stopniu nieporównywalne ilościowo. Wyniki

porównań o charakterze ilościowym wskazywałyby przede wszystkim na różnice w konstrukcji i charakterystyce grup badanych. Wyniki porównań jakościowych korespondują z omówionymi powyżej źródłami heterogeniczności. Obarczone najmniejszym zafałszowaniem jest porównanie jakościowe wyników faz I. Wskazuje ono przede wszystkim na różnice pomiędzy wyższą skutecznością terapii skojarzonych z MTX, w porównaniu do monoterapii, przy mniejszym znaczeniu wyboru indywidualnego leku biologicznego. W badaniu GO-KIDS, u znacznego odsetka pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania placebo. To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, potwierdza brak zasadności przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

## 6.2.2 Ocena skuteczności klinicznej

Ze względu na odmienność konstrukcji poszczególnych faz badań, wyniki dotyczące skuteczności zostaną przedstawione w podziale na fazy, w których następował pomiar punktów końcowych.

### 6.2.2.1 Faza wstępna

We wszystkich czterech badaniach, odpowiedź według najłagodniejszego kryterium ACR, czyli JIA ACR30, stanowiła warunek uznania, że pacjent „odpowiada na leczenie” i może zakwalifikować się do fazy II. Badane leki, o ile były stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium JIA ACR30, na poziomie ok. 90% (dokładnie 89 - 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii (czyli bez MTX), poziom odpowiedzi JIA ACR30 był niższy i wynosił ok. 75%.

Wyniki w odniesieniu do bardziej restrykcyjnych kryteriów - JIA ACR50/70 oraz 90, przypominały wyniki dla kryteriów JIA ACR30. Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź JIA ACR50 przy leczeniu skojarzonym z MTX był wysoki i wynosił ok. 80-90% (dokładnie 79-91%). Przy monoterapii, odsetek ten był znacznie niższy i wynosił ok. 64%.

Co najmniej 70%-towa poprawę w zakresie co najmniej trzech spośród sześciu domen ocenianych kryteriami ACR uzyskało ok. 60-70% (dokładnie 62-71%) pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone, bez względu na to, który z omawianych leków stosowano. Jednocześnie, 70%-towa poprawa była obserwowana u znacznie niższego odsetka pacjentów przyjmujących monoterapię (36-46%).

Odpowiedzi według najsurowszego kryterium - JIA ACR90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych JIA ACR30, JIA ACR50 oraz JIA ACR70). Od grupy tej odstawał GOL, gdzie odpowiedź JIA ACR90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

### 6.2.2.2 Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego

W badaniu GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego pod względem: odsetka pacjentów z zaostrzeniem choroby, czasu do zaostrzenia choroby, odsetka pacjentów z remisją choroby, odsetka pacjentów z odpowiedziami JIA ACR30/50/70/90.

W badaniu GO-KIDS, u prawie połowy pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie dłuższe od samego stosowania placebo. W przypadku zaostrzenia pacjenci z grupy PLA, rozpoczynali leczenie GOL (33/76 chorych) jeszcze w ramach fazy randomizowanej badania, która trwała do końca 48 tyg. badania, a wyniki raportowane były zgodnie z pierwotną randomizacją (czyli w grupie PLA). Blisko 20% pacjentów z grupy randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego miało zaostrzenie już w 20 tyg. badania (4 tygodnie po rozpoczęciu fazy II). W przypadku tej grupy pacjentów, wyniki fazy II choć zaliczane do grupy PLA, odzwierciedlają sekwencję leczenia: 16 tyg. leczenia GOL w fazie I, 4 tyg. przyjmowania placebo w fazie II oraz 28 tyg. leczenia GOL w fazie II.

To tłumaczy niezwykle dobre wyniki w grupie PLA badania GO-KIDS i decyduje o małej przydatności porównań statystycznych wyników fazy II z tegoż badania. Jednocześnie, potwierdza brak zasadności porównywania wyników z faz II badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

### 6.2.2.3 Faza przedłużona

Długotrwałe leczenie aktywne lekami biologicznymi prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIA ACR50 przez od ok. 60 do 90% pacjentów, JIA ACR70 przez 50 do 75% pacjentów, JIA ACR90 przez ok. 50-55% leczonych. Różnice obserwowane między poszczególnymi lekami mogą wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30%-towe kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę co najmniej 50%-tą.

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą oraz remisją MIZS. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut. Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tyg. nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tyg. nieprzerwanej terapii GOL).

W badaniu GO-KIDS, remisja MIZS była zdefiniowana jako nieaktywna choroba (definicja powyżej), utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej. Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

## 6.2.3 Ocena bezpieczeństwa

### 6.2.3.1 Faza wstępna

W badaniu golimumabu (GO-KIDS) podczas fazy wstępnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 68,2% pacjentów. Odsetek ten jest zbliżony do odnotowanego w badaniu tocilizumabu (66%). W badaniach adalimumabu i etanerceptu nie podano odsetka pacjentów, którzy odnotowali co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat była zbliżona w badaniu golimumabu (564,7 zdarzenia na 100 pacjentolat) i tocilizumabu (609,2 zdarzenia na 100 pacjentolat). Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat odnotowano w badaniu adalimumabu (1550 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ADA+MTX).

Terapię, z powodu zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej, przerwano u 2,3% pacjentów leczonych golimumabem. Natomiast w badaniu tocilizumabu i etanerceptu z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie w fazie wstępnej przerwało odpowiednio 1,6% oraz 1,4% pacjentów.

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane w fazie wstępnej w badaniu golimumabu odnotowano u 4,6% pacjentów. Odsetek ten jest zbliżony do odnotowanych w badaniach tocilizumabu (3,7%) i etanerceptu (2,9%).

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat była zbliżona i wyniosła: 16,8, 10,0 oraz 13,4 zdarzeń (na 100 pacjentolat) odpowiednio w badaniu golimumabu, adalimumabu oraz tocilizumabu.

W fazie wstępnej podczas terapii golimumabem najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były zdarzenia należące do grupy infekcji i zakażeń, które wystąpiły u 38,7% pacjentów oraz należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które wystąpiły u 19,7% pacjentów. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowano: zapalenie nosogardła (9,2%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (6,9%). Zapalenie nosogardła było również najczęściej występującym zdarzeniem niepożadanym w badaniu tocilizumabu i wystąpiło u 12,2% pacjentów. Drugim w kolejności najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożadanym tocilizumabu był ból głowy (8,0%). W badaniu etanerceptu najczęściej raportowano: reakcje w miejscu iniekcji (39%), infekcje górnych dróg oddechowych (35%) oraz ból głowy (20%). Dla adalimumabu nie odnaleziono danych dot. bezpieczeństwa z fazy wstępnej, które można zestawzić z danymi dla powyższych leków.

### 6.2.3.2 Faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego

Podczas fazy randomizowanej część pacjentów kontynuowała przyjmowanie ocenianej interwencji a część przerwała terapię i przyjmowała placebo.

W badaniu golimumabu w trakcie fazy randomizowanej 43,4% pacjentów z grupy placebo doznało zaostrzenia choroby i zaczęło przyjmować golimumab przed ukończeniem fazy randomizowanej. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo, jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania golimumabu (GO-KIDS) wskazała na statystycznie istotnie mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI: -26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych (OR=0,37; 95%CI: 0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93;

$p=0,0337$ ) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Ponadto analiza grup zdarzeń niepożądanych wskazała na trend w kierunku mniejszej szansy wystąpienia zakażeń i infekcji ( $OR=0,53$ ;  $CI: 0,28; 1,00$ ;  $p=0,0508$ ) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu ( $9,2\%$  vs  $1,3\%$ ;  $p=0,033$ ). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych różnic między grupami.

Zdarzenia niepożądane w przeliczeniu na 100 pacjentolat występowały częściej w grupie placebo niż w grupie golimumabu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO-KIDS wynosiła 358,5 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 526,6 na 100 pacjentolat w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 17,1 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 32,5 na 100 pacjentolat w grupie placebo.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa terapii golimumabem (w skojarzeniu z metotreksatem) oraz terapii adalimumabem (w skojarzeniu z metotreksatem) nie wykazało statystycznie istotnych różnic między technologiami medycznymi. Podobnie w przypadku porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) oraz tocilizumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) nie wykazano znamienych różnic. Ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z golimumabem.

### 6.2.3.3 Faza przedłużona

W badaniu golimumabu podczas fazy przedłużonej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u  $79,3\%$  pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenie niepożądane - u  $13,8\%$  pacjentów. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożdanymi podczas fazy przedłużonej były: zapalenie nosogardła ( $17,2\%$ ) oraz infekcja górnych dróg oddechowych ( $17,2\%$ ). Infekcje i zakażenia wystąpiły łącznie u  $55,9\%$  pacjentów.

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych była podobna. W badaniu golimumabu  $13,8\%$  pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu  $15,5\%$  pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

Nie odnaleziono danych na temat bezpieczeństwa terapii adalimumabem i tocilizumabem z faz przedłużonych badań w publikacjach zakwalifikowanych do niniejszej analizy, które można by porównać z wynikami badania GO-KIDS.

### 6.2.3.4 Cały okres trwania badania

W trakcie badania GO-KIDS zdarzenia niepożądane wystąpiły u  $92,5\%$  pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane - u  $22,5\%$  pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych ( $28,3\%$ ) oraz zapalenie nosa i gardła ( $25,4\%$ ). Terapię z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało  $9,2\%$  pacjentów.

W badaniu adalimumabu zdarzenia niepożądane wystąpiły u  $87,3\%$  pacjentów a ciężkie zdarzenia niepożądane u  $18,3\%$  pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami niepożdanymi były:

infekcje górnych dróg oddechowych (29,6%), ból w miejscu iniekcji (19,7%), infekcje wirusowe (18,3%) oraz zapalenie nosa i gardła (12,7%).

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa terapii golimumabem i adalimumabem z całego okresu trwania badania wskazuje, iż profile bezpieczeństwa obu leków są zbliżone.

W zakwalifikowanych do niniejszej analizy badaniach etanerceptu i tocilizumabu nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa terapii z całego okresu trwania badania.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Informacje na temat bezpieczeństwa produktu Simponi® pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W dniu 23.04.2018 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa golimumabu.

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie golimumabu.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Simponi® należą zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zakażenia nosa, gardła lub krtani. Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych należą: posocznica (zakażenie krwi), zapalenie płuc, gruźlica i zakażenia wywołane przez grzyby lub drożdże, zaburzenia demielinizacyjne (zaburzenia wskazujące na uszkodzenie ochronnych osłonek wokół nerwów, takie jak zmiany widzenia i osłabienie ramion lub nóg), wznowa zapalenia wątroby typu B, zastoinowa niewydolność serca, objawy przypominające toczeń, zaburzenia w obrazie krwi, poważne reakcje alergiczne, zapalenie naczyń krwionośnych oraz chłoniak i białaczka (rodzaje raka białych krwinek) (EMA 2016).

W ChPL produktu Simponi® odnaleziono poniższe informacje na temat bezpieczeństwa.

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem Simponi®. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem Simponi® należy przerwać jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu Simponi®. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych produktem Simponi® obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne,

co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych produktem Simponi®, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Simponi® przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych produktem Simponi® wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

### *Gruźlica*

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt Simponi®. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem Simponi®.

### *Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)*

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając produkt Simponi®, którzy są przewlektymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem Simponi®, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi® oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Simponi® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

### *Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne*

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznan. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

### *Nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej*

W okresie prerejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory



złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Chłoniaki i białaczki*

W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając produkt Simponi®, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu Simponi® w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych produktem Simponi® była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych produktem Simponi® zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

#### *Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak*

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III, produktu Simponi®, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej produkt Simponi® i grupie kontrolnej.

#### *Dysplazja/ rak jelita grubego*

Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych produktem Simponi®, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

#### *Nowotwory skóry*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt Simponi®, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

#### *Zastoinowa niewydolność serca*

Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano produktu Simponi® u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów

z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie produktem Simponi® u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

#### *Przypadki neurologiczne*

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

#### *Operacje chirurgiczne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi® u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plastykę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia produktem Simponi®, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego ewentualne zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

#### *Immunosupresja*

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF (włączając produkt Simponi®) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi® wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi®.

#### *Reakcje hematologiczne*

Po wprowadzeniu do obrotu produktu pojawiły się doniesienia o pancytopenii, leukopenii, neutropenii, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF. W badaniach klinicznych przy stosowaniu produktu Simponi® stwierdzano rzadko cytopenie, w tym pancytopenię. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, błądź). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą*

W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym

nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie produktu Simponi® i anakinry jest niezalecane.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem*

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie produktu Simponi® i abataceptu jest niezalecane.

#### *Równoczesne podawanie innych leków biologicznych*

Ilość informacji dotyczących podawania produktu Simponi® równocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się produktem Simponi®, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania produktu Simponi® równocześnie z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

#### *Zmiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS*

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

#### *Szczepienia/ czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym*

Pacjenci leczeni produktem Simponi® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anti-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Simponi®.

#### *Reakcje alergiczne*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu Simponi®. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć właściwe leczenie.

### *Nadwrażliwość na lateks*

Ostonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

### *Specjalne grupy pacjentów*

Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt Simponi® w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

### *Niewydolność nerek lub wątroby*

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby produkt Simponi® należy stosować ostrożnie.

### *Szczepienia*

Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®, dzieci i młodzież, miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych.

### *Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych*

Produkt Simponi® zawiera sorbitol (E420). Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy.

### *Możliwość błędnego podania leku*

Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi® przeznaczonego do podawania w iniekcjach podskórnych - 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy. Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki (ChPL golimumab).

W europejskiej bazie działań niepożądanych leków, w której publikowane są dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), odnaleziono informację o 15 554 pacjentach stosujących preparat Simponi®, u których stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowanym leczeniem. Jednak wśród tych danych jedynie 59 przypadków dotyczyło osób w wieku 2-17 lat i dane dla tej podgrupy pacjentów nie zostały wyszczególnione (*VigiAccess*).

Informacje umieszczone na stronie internetowej FDA opisują obniżenie zdolności układu immunologicznego pacjentów stosujących inhibitory TNF $\alpha$  do zwalczania infekcji, przez co pacjenci ci są narażeni na występowanie ciężkich, wieloorganowych infekcji, które mogą wymagać hospitalizacji. Ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów TNF $\alpha$  należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym wady i zalety takiego leczenia.

## 7 WNIOSKI

W fazie wstępnej badań, analizowane leki biologiczne, o ile stosowano je w leczeniu skojarzonym z metotreksatem, pozwalały na uzyskanie odpowiedzi JIA ACR30, JIA ACR50 i JIA ACR70 u podobnego odsetka pacjentów, t.j. odpowiednio: ok. 90-95%, 80-90% oraz 60-70%. Jeżeli analizowane leki były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi był zdecydowanie niższy, odpowiednio: ok. 75%, 65% i 35-45%.

W badaniu GO-KIDS nie obserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego, co w dużej mierze wynika z faktu, że u prawie połowy pacjentów z grupy placebo (43,3%), wyniki fazy randomizowanej odzwierciedlają również leczenie golimumabem, niekiedy znacznie (nawet 11 razy) dłuższe od samego stosowania placebo.

Długotrwałe, wielomiesięczne, leczenie aktywne lekami biologicznymi prowadziło do uzyskania odpowiedzi JIA ACR30 oraz JIA ACR50 przez od ok. 60 do 90% pacjentów, JIA ACR70 przez 50 do 75% pacjentów, JIA ACR90 przez ok. 50-55% leczonych. Różnice obserwowane między poszczególnymi lekami mogły wynikać z różnej długości terapii oraz różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W wyniku 1-2 letniej terapii golimumabem, nieaktywną chorobę osiągnęło średnio 42-48% pacjentów, zaś remisję (na jakimkolwiek etapie badania) ok. 43-45% pacjentów.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu GO-KIDS były zdarzenia z grupy infekcji i zakażeń takie jak: infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Porównania pośrednie golimumabu i adalimumabu oraz golimumabu i tocilizumabu nie wykazały statystycznie istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie golimumabu i etanerceptu nie było możliwe ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie MEDLINE (PubMed).

Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 23.04.2018 roku.

1.	"Arthritis, Juvenile" [Mesh]	9 560
2.	"Arthritis, Juvenile" [tw]	9 561
3.	"Juvenile Chronic Arthritis"[tw]	1 039
4.	"Juvenile Rheumatoid Arthritis"[tw]	3 094
5.	"Juvenile Idiopathic Arthritis" [tw]	4 440
6.	"Idiopathic Arthritis, Juvenile" [tw]	1
7.	"Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive" [tw]	0
8.	"Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative" [tw]	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11 806
10.	Golimumab [Supplementary Concept]	431
11.	Golimumab [tw]	880
12.	Simponi [tw]	22
13.	#10 OR #11 OR #12	880
14.	"Adalimumab" [Mesh]	4 198
15.	Adalimumab [tw]	6 595
16.	Humira [tw]	197
17.	„D2E7 Antibody” [tw]	0
18.	„Antibody, D2E7” [tw]	0
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	6 619
20.	"Etanercept"[Mesh]	5 186
21.	Etanercept [tw]	7 539
22.	Enbrel [tw]	283
23.	„TNR-001” [tw]	2
24.	TNR001 [tw]	0
25.	„TNR.001” [tw]	2
26.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 or #25	7 591
27.	"tocilizumab" [Supplementary Concept]	1 280
28.	Tocilizumab [tw]	2 222
29.	Actemra [tw]	32
30.	Atizumab [tw]	18
31.	RoActemra [tw]	16
32.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	2 241
33.	#13 OR #19 OR #26 OR #32	13 725
34.	#9 AND #33	806
35.	„random ized controlled trial”[tw]	477 120
36.	„controlled clinical trial” [tw]	103 627
37.	„random ized” [tw]	734 500

38.	„placebo” [tw]	193 912
39.	„drug therapy” [tw]	2 083 507
40.	„randomly” [tw]	289 055
41.	„trial” [tw]	1 062 645
42.	„groups” [tw]	1 903 696
43.	#35 OR #36 CR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	4 530 758
44.	#34 AND #43	650

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie EMBASE.

Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie EMBASE w dniu 23.04.2018 roku.

1.	'juvenile idiopathic arthritis'/syn OR 'juvenile idiopathic arthritis'	20 676
2.	'arthritis, juvenile'/exp	19 163
3.	'juvenile chronic arthritis'/exp	19 163
4.	'juvenile rheumatoid arthritis'/exp	19 163
5.	'juvenile idiopathic arthritis'/exp	19 163
6.	'idiopathic arthritis, juvenile'	27
7.	'polyarthritis, juvenile, rheumatoid factor positive'	0
8.	'polyarthritis, juvenile, rheumatoid factor negative'	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	20 676
10.	'golimumab'/syn	5 025
11.	'golimumab'/exp	4 910
12.	'simponi'/exp	4 910
13.	#10 OR #11 CR #12	5 025
14.	'adalimumab'/syn	26 914
15.	'adalimumab'/exp	26 368
16.	'humira'/exp	26 368
17.	'd2e7 antibody'	0
18.	'antibody, d2e7'	6
19.	#14 OR #15 CR #16 OR #17 OR #18	26 915
20.	'etanercept'/syn	27 640
21.	'etanercept'/exp	26 838
22.	'enbrel'/exp	26 838
23.	'tnr-001'/exp	26 838
24.	'tnr001'/exp	26 838
25.	'tnr 001'/exp	26 838
26.	#20 OR #21 CR #22 OR #23 OR #24 OR #25	27 640
27.	'tocilizumab'/syn	8 559
28.	'tocilizumab'/exp	8 354
29.	'actem ra'/exp	8 354
30.	'atilizumab'/exp	8 354
31.	'roactem ra'/exp	8 354

32.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	8 559
33.	#13 OR #19 OR #26 OR #32	47 147
34.	#9 AND #33	3 354
35.	#9 AND #33 AND ([pochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	349

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie Cochrane.

Tab. 67. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie Cochrane w dniu 23.04.2018 roku.

1.	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	221
2.	(Arthritis, Juvenile):ti,ab,kw	574
3.	(Juvenile Chronic Arthritis):ti,ab,kw	119
4.	(Juvenile Rheumatoid Arthritis):ti,ab,kw	388
5.	(Juvenile Idiopathic Arthritis):ti,ab,kw	383
6.	(Idiopathic Arthritis, Juvenile):ti,ab,kw	383
7.	(Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive):ti,ab,kw	3
8.	(Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative):ti,ab,kw	1
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	574
10.	Golimumab:ti,ab,kw	401
11.	Simponi:ti,ab,kw	7
12.	#10 or #11	401
13.	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	338
14.	Adalimumab:ti,ab,kw	1 620
15.	Humira:ti,ab,kw	76
16.	(D2E7 Antibody):ti,ab,kw	6
17.	(Antibody, D2E7):ti,ab,kw	6
18.	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	1 622
19.	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	458
20.	Etanercept:ti,ab,kw	1 404
21.	Enbrel:ti,ab,kw	56
22.	(TNR-001):ti,ab,kw	0
23.	TNR001:ti,ab,kw	0
24.	(TNR 001):ti,ab,kw	6
25.	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	1 414
26.	tocilizumab:ti,ab,kw	506
27.	Actemra:ti,ab,kw	7
28.	Atizumab:ti,ab,kw	4
29.	RoActemra:ti,ab,kw	7
30.	#26 or #27 or #28 or #29	509
31.	#12 or #18 or #25 or #30	3 367
32.	#9 and #31	158
33.	(randomized controlled trial):ti,ab,kw	324 188
34.	(controlled clinical trial):ti,ab,kw	334 212



35.	(randomized):ti,ab,kw	526 683
36.	(placebo):ti,ab,kw	200 418
37.	(drug therapy):ti,ab,kw	215 903
38.	(randomly):ti,ab,kw	170 794
39.	(trial):ti,ab,kw	547 967
40.	(groups):ti,ab,kw	336 197
41.	#33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	839 026
42.	#32 and #41	138

## 8.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu;	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Intervencja (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Uwagi

Kod badania	Etap badania	Interwencja	N	Wiek, lata, średnia (SD)	Płeć, żeńska n (%)	Masa ciała, kg, (SD)	Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	Negatywny czynnik reumatoidalny, n (%)

Badanie	Punkt końcowy kategoriowy	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Etap badania	Interwencja 1	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	średnia zmiana % (SD)/95CI	N	Interwencja 2	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	średnia zmiana % (SD)/95CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Etap badania	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Publikacja
Tarkiainen 2015	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. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2015;54(7):1170-6.

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Tab. 68. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania
GO-KIDS	Brunner HI, Ruperto N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomized-withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017; 0: 1-9.	IIA
CHERISH	Brunner HI, Ruperto N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015; 74: 1110-1117.	IIA
Lovell 2000	Lovell DJ, Giannini EH, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>The New England Journal of Medicine.</i> 2000; 342; 763-769.	IIA
Lovell 2003	Lovell DJ, Giannini EH, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism.</i> 2003; 48; 218-226 <i>wyniki 2-letniej fazy przedłużonej badania Lovell 2000</i>	IIA
Lovell 2008a	Lovell DJ, Ruperto N, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. <i>The New England Journal of Medicine.</i> 2008; 359; 810-820.	IIA

## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Tab. 69. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Amarilyo 2016	Amarilyo G, Tarp S, et al. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized withdrawal trials. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> . 2016; 46; 312-318.	Brak danych dotyczących golimumabu
Thaler 2012	Thaler KJ, Gartlehner G, et al. Drug class review targeted immune modulators final update 3 report. Oregon Health and Science University. 2012.	Brak danych dotyczących golimumabu w MZS

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Tab. 70. Zestawienie odrzuconych publikacji z badań pierwotnych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Benedetti 2013a	De Benedetti F, Ruperto N, et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Data from a Phase 3 Trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013; 72; A70.	Abstrakt konferencyjny
Benedetti 2013b	De Benedetti F, Ruperto N, et al. PReS-FINAL-2180: Efficacy and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis (pcJIA): 2-year data from CHERISH. <i>Pediatric Rheumatology.</i> 2013; 11; O15.	Abstrakt konferencyjny
Brunner 2014a	Brunner H, Ruperto N, et al. A4: Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-Year Data From CHERISH. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2014; 66; 55-56.	Abstrakt konferencyjny
Brunner 2014b	Brunner H, Ruperto N, et al. A148: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized-Withdrawal Trial of Subcutaneous Golimumab in Pediatric Patients With Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week 48 Results. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2014; 66; S191-S192	Abstrakt konferencyjny
Lovell 2006	Lovell DJ, Reiff A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Etanercept in Children With Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism.</i> 2006; 54; 1987-1994.	Publikacje z fazy przedłużonej etanerceptu. Wyniki ze znacznie dłuższego okresu obserwacji niż w badaniu golimumabu
Lovell 2008b	Lovell DJ, Reiff A, et al. Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism.</i> 2008; 58; 1496-1504.	
Lovell 2014	Lovell DJ, Ruperto N, et al. The Impact of Adalimumab on Growth in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis and Rheumatology.</i> 2014; 66; S77-S78.	Abstrakt konferencyjny
Ruperto 2013	Ruperto N, Lovell DJ et al. PReS-FINAL-2001: The impact of adalimumab on growth in patients with juvenile idiopathic arthritis. <i>Rheumatology.</i> 2013; 11; O4	Abstrakt konferencyjny
Ruperto 2014	Ruperto N, Lovell DJ et al. Treating to target of minimal disease activity and normal function in polyarticular juvenile idiopathic arthritis with dalimumab: analysis from a phase 3 clinical trial. <i>Pediatric Rheumatology.</i> 2014; 12; P9.	Abstrakt konferencyjny
Wallace 2012	Wallace CA, Giannini EH, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012; 64: 2012-21.	Nieodpowiednia populacja, interwencja oraz budowa badania



## 8.9 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa (Jadad 1996).

## 8.10 Skrócone kryteria oceny ryzyka błędu w poszczególnych domenach narzędzia służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego opisanego w Podręczniku Cochrane

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia najprawdopodobniej nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie i brak zaślepienie najprawdopodobniej ma wpływ na wyniki lub badanie zaślepienie, ale duże ryzyko przerwania zaślepienia - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji zbalansowane pomiędzy grupami, podobne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - odsetki pacjentów utraconych z obserwacji niezbalansowane pomiędzy grupami, różne przyczyny utracenia danych pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak informacji, które umożliwiłyby ocenę występowania niekompletnych danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich zaplanowanych punktów końcowych w założony wcześniej sposób - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników części zaplanowanych punktów końcowych; opis wyników jednego lub większej liczby punktów końcowych wcześniej niezaplanowanych - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne błędy
  - rozważania na temat innych błędów niezaadresowanych w powyższych domenach.
- Ogólna jakość

- o niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
- o niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
- o wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 8.11 Wzór kwestionariusza CHAQ

Przykład wzoru kwestionariusza CHAQ zaczerpnięty z publikacji Rutkowska-Sak 2012 (Rutkowska-Sak 2012).

Jesteśmy zainteresowani wpływem choroby dziecka na jego codzienne czynności. Prosimy o zanotowanie na drugiej stronie ankiety wszelkich uzupełniających uwag. W następujących pytaniach prosimy o wybranie jednej odpowiedzi, która najlepiej określa zwykłe czynności (przeciętnie podczas całego dnia), które dziecko wykonywało W CIĄGU OSTATNICH SIEDMIU DNI. ZAZNACZAMY TYLKO TE TRUDNOŚCI LUB OGRANICZENIA, KTÓRE SĄ ZWIĄZANE Z CHOROBA. Jeżeli od większości dzieci w danym wieku nie wymagamy pewnych czynności, prosimy zaznaczyć to jako „nie dotyczy”. Na przykład, jeżeli dziecku jest trudno wykonać pewną czynność lub wcale nie może czegoś zrobić, dlatego że jest za małe, a nie dlatego, że jest chore – prosimy zaznaczyć to jako „nie dotyczy”.

	Bez trudu	Z pewnym trudem	Z wielkim trudem	Nie może zrobić	Nie dotyczy
<b>UBIERANIE SIĘ I SAMOBSŁUGA</b>					
Czy dziecko samodzielnie potrafi:					
Ubrać się łącznie ze sznurowaniem butów i zapinaniem guzików?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myć głowę?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdejmować skarpety?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obcinać paznokcie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>WSTAWANIE</b>					
Czy dziecko potrafi:					
Wstawać z niskiego krzesła lub podłogi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kłaść się do łóżka i wstawać z łóżka lub podnosić się w łóżeczku dziecięcym?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>JEDZENIE</b>					
Czy dziecko potrafi:					
Kroić mięso na talerzu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Podnosić kubek lub szklankę do ust?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otwierać pudełko z płatkami śniadaniowymi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CHODZENIE</b>					
Czy dziecko potrafi:					
Chodzić po równym terenie na dworze?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wchodzić (co najmniej) na pięć stopni schodów?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* Proszę zaznaczyć, których **POMOCY** lub **PRZYRZĄDÓW** dziecko zwykle używa przy wykonywaniu wymienionych powyżej czynności

Laska	<input type="checkbox"/>	Przyrządy do ubierania („szydełko” do zapinania guzików, uchwyt do zapinania zamków błyskawicznych, łyżka do butów z długim uchwytem itp.)	<input type="checkbox"/>
Chodzik	<input type="checkbox"/>	Pogrubiony ołówek lub specjalne przyrządy do pisania	<input type="checkbox"/>
Kule (inwalidzkie)	<input type="checkbox"/>	Krzesełko specjalne lub robione na zamówienie	<input type="checkbox"/>
Wózek (inwalidzki)	<input type="checkbox"/>	Inne (jakie .....	<input type="checkbox"/>

\* Proszę zaznaczyć te czynności, które z **POWODU CHOROBY** dziecka zwykle wymagają pomocy innej osoby

Ubleranie i samoobsługa	<input type="checkbox"/>	Jedzenie	<input type="checkbox"/>
Wstawanie	<input type="checkbox"/>	Chodzenie	<input type="checkbox"/>

	Bez trudu	Z pewnym trudem	Z wielkim trudem	Nie może zrobić	Nie dotyczy
<b>HIGIENA</b>					
Czy dziecko potrafi:					
Umyć i wycierać całe ciało?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kapać się w wannie (wchodzić i wychodzić z wanny)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siadać i schodzić z sedesu lub nocnika?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myć zęby?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Czesać i szczotkować włosy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UMIĘTNOŚCI</b>					
Czy dziecko potrafi:					
Zdjąć znad swojej głowy i położyć na dół ciężki przedmiot, jak duża gra lub książki?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pochylić się, żeby podnieść coś z podłogi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdejmować sweter przez głowę?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obracać (głowę), aby spojrzeć do tyłu przez ramię?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>CHWYTNÓŚĆ</b>					
Czy dziecko może:					
Pisać lub bazgrać piórem lub ołówkiem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otworzyć drzwiczki auta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odkręcić wieczko wcześniej otwieranego słoika?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zakręcić i odkręcić kran?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otworzyć drzwi, gdy musi obrócić klamkę?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Bez trudu	Z pewnym trudem	Z wielkim trudem	Nie może zrobić	Nie dotyczy
<b>ZAJĘCIA</b>					
Czy dziecko może:					
Załatwiać sprawunki i polecenia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wsiąść i wysiąść z samochodu lub samochodziku, lub autobusu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jeździć na rowerze dwu- lub trzykołowym?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wykonać prace domowe (jak: zmywanie, wyrzucanie śmieci, odkurzanie, ścielenie łóżka, sprzątanie pokoju)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biegać i bawić się?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* Proszę zaznaczyć, których <b>POMOCY</b> lub <b>PRZYRZĄDÓW</b> dziecko zwykle używa przy wykonywaniu ww. czynności:					
Podwyższony sedes	<input type="checkbox"/>	Drążek (uchwyt) przy wannie	<input type="checkbox"/>		
Siedzisko w wannie	<input type="checkbox"/>	Przyrządy do sięgania	<input type="checkbox"/>		
Otwieracz do słoików (które już zostały otwarte)	<input type="checkbox"/>	Oprządkowanie łazienki z długimi wysięgnikami	<input type="checkbox"/>		
* Proszę zaznaczyć czynności, które z <b>POWODU CHOROBY</b> dziecka zwykle wymagają pomocy innej osoby					
Higiena	<input type="checkbox"/>	Chwytnie i otwieranie	<input type="checkbox"/>		
Sięgnięcie	<input type="checkbox"/>	Polecenia i drobne prace domowe	<input type="checkbox"/>		
<b>BÓL:</b> Jesteśmy zainteresowani również tym, czy dziecko odczuwa ból spowodowany chorobą. Jak Pan/Pani sądzi, o jakim nasileniu ból spowodowany chorobą odczuwało dziecko w ostatnim tygodniu? Prosimy o zaznaczenie bólu na poniższej linii:					
Brak bólu 0 _____ 100 Bardzo silny ból					
<b>OCENA OGÓLNA:</b> Prosimy wskazać, jak się czuje dziecko, biorąc pod uwagę wszystkie przejawy choroby reumatycznej – zaznacz na poniższej linii					
Brak bólu 0 _____ 100 Bardzo silny ból					

## 8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 25.05.2017 r. (aktualizacja w dniu 23.04.2018 r.)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1, 8.1, 8.2, 8.3 Wyniki wyszukiwania badań: rozdział: 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 8.5
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 3.2 i 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 2 i 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Simponi® porównano m. in. : z lekiem refundowanym Humira®
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i 8.6
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2 i 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2, Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.6 i 4.2.7
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3.1
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICOS. ....	16
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	18
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytucznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMIT 2016 (AOTMIT 2016).....	20
Tab. 4. Porównanie dawkowania badanych leków w poszczególnych fazach badania z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. ....	29
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego. ....	30
Tab. 6. Zestawienie czasu trwania, stosowanych interwencji oraz liczebności grup w poszczególnych fazach badań włączonych do analizy. ....	32
Tab. 7. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane. ....	33
Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	34
Tab. 9. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia do I fazy badań klinicznych włączonych do analizy. ....	38
Tab. 10. Początkowa charakterystyka pacjentów z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania. ....	39
Tab. 11. Charakterystyka pacjentów - podział ze względu na początkowo zdiagnozowany typ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.....	40
Tab. 12. Charakterystyka pacjentów z badań włączonych do analizy - wartość początkowa kryteriów odpowiedzi wg JIAACR (inaczej ACR Pedi). ....	41
Tab. 13. Porównanie średnich stosowanych dawek oraz maksymalnych dopuszczalnych dawek kortykosteroidów w badaniach zakwalifikowanych do analizy z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania. ....	42
Tab. 14. Porównanie średnich stosowanych dawek oraz maksymalnych dopuszczalnych dawek metotreksatu w badaniach zakwalifikowanych do analizy z podziałem na biorących udział w fazie I oraz w fazie II badania .....	44
Tab. 15. Punkty końcowe w poszczególnych badaniach.....	45
Tab. 16. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach. ....	46
Tab. 17. Definicje poszczególnych punktów końcowych ocenianych w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych. ....	47
Tab. 18. Podsumowanie długości trwania poszczególnych faz w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	51
Tab. 19. Porównanie odsetka pacjentów, którzy wypadli z badania przed randomizacją do fazy II, w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	51
Tab. 20. Porównanie odsetka pacjentów przechodzących do kolejnych faz w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	51
Tab. 21. Zestawienie różnic w konstrukcji faz randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego o potencjalnym wpływie na wyniki i ich interpretację.....	54



Tab. 22. Porównanie wyjściowej charakterystyki pacjentów w zakresie kryteriów klinicznych uwzględnianych w ocenie odpowiedzi na leczenie JIA ACR, w badaniach włączonych do opracowania. ....	55
Tab. 23. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	63
Tab. 24. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	64
Tab. 25. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	65
Tab. 26. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	66
Tab. 27. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	68
Tab. 28. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	69
Tab. 29. Porównanie poprawy pod względem oceny aktywności choroby w opinii lekarza w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	70
Tab. 30. Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	71
Tab. 31. Porównanie poprawy pod względem funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	72
Tab. 32. Porównanie poprawy pod względem poziomu markerów stanu zapalnego (OB lub CRP) w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	73
Tab. 33. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem MZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	76
Tab. 34. Mediana czasu (tygodnie) do zaostrzenia MZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	77
Tab. 35. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	78
Tab. 36. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	80
Tab. 37. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	81

Tab. 38. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	82
Tab. 39. Porównanie odsetka pacjentów z remisją choroby po fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w grupie eksperymentalnej oraz placebo w badaniu GO-KIDS. ....	83
Tab. 40. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	84
Tab. 41. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	85
Tab. 42. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	86
Tab. 43. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	87
Tab. 44. Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS).....	90
Tab. 45. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS).....	90
Tab. 46. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania adalimumabu (Lovell 2008a).....	91
Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania etanerceptu (Lovell 2000).....	92
Tab. 48. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania tocilizumabu (CHERISH).....	92
Tab. 49. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania tocilizumabu (CHERISH). ....	93
Tab. 50. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej w poszczególnych badaniach.....	93
Tab. 51. Porównanie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej.....	94
Tab. 52. Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej badania golimumabu (GO-KIDS). ....	95
Tab. 53. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy randomizowanej badania golimumabu (GO-KIDS).....	96
Tab. 54. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej w badaniu Lovell 2008a. ....	98
Tab. 55. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie) podczas fazy randomizowanej badania adalimumabu w grupie przyjmującej MTX. ....	99
Tab. 56. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej w badaniu tocilizumabu CHERISH.....	100

Tab. 57. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy randomizowanej badania tocilizumabu (CHERISH).....	100
Tab. 58. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz adalimumabu.....	102
Tab. 59. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu. ....	103
Tab. 60. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy przedłużonej badania golimumabu (GO-KIDS).....	104
Tab. 61. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy przedłużonej badania etanerceptu (Lovell 2000).....	105
Tab. 62. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie całego okresu trwania badania golimumabu (GO-KIDS).....	106
Tab. 63. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie całego okresu trwania badania adalimumabu (Lovell 2008a), w grupie leczonych metotreksatem. ....	107
Tab. 64. Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania.....	108
Tab. 65. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 23.04.2018 roku.....	125
Tab. 66. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie EMBASE w dniu 23.04.2018 roku.....	126
Tab. 67. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w bazie Cochrane w dniu 23.04.2018 roku.....	127
Tab. 68. Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych.....	133
Tab. 70. Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia. ....	134
Tab. 69. Zestawienie odrzuconych publikacji z badań pierwotnych. ....	135

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych (diagram PRISMA, Liberati 2009) - wyszukiwanie z dnia 23.04.2018. ....	24
Ryc. 2. Porównanie badań włączonych do przeglądu systematycznego pod kątem długości trwania (kolor zielony - faza wstępna - leczenia aktywnego wszystkich pacjentów, żółty - faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego, niebieski - faza przedłużona - leczenia aktywnego wszystkich pacjentów metodą otwartą).....	52
Ryc. 3. Poziom CRP wśród uczestników fazy II badania GO-KIDS (N=154) w momencie rozpoczęcia badania: (A) liczby pacjentów w poszczególnych przedziałach CRP (B) odsetki pacjentów w poszczególnych przedziałach CRP (C) skumulowany odsetek pacjentów z CRP równym lub wyższym konkretnej wartości (Źródło: opracowanie własne na podstawie Table 6 str. 29 dokumentu EMA/CHMP/404217/2016). ....	57
Ryc. 4. Mediana czasu (w tygodniach) do zaostrzenia MZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w grupach placebo w badaniach golimumabu i etanerceptu włączonych do przeglądu systematycznego. ....	58
Ryc. 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do zaostrzenia MZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu golimumabu (GO-KIDS).....	58
Ryc. 6. Prawdopodobieństwo zaostrzenia MZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu adalimumabu (Lovell 2008a). ....	59
Ryc. 7. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez zaostrzenia MZS w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w badaniu etanerceptu (Lovell 2000). ....	59
Ryc. 8. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	60
Ryc. 9. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	60
Ryc. 10. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	61
Ryc. 11. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w grupach, w których w II fazie badania odstawiono leczenie aktywne stosowane w I fazie (inaczej - w grupach placebo w fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	61
Ryc. 12. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR30 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu. ....	63
Ryc. 13. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR50 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu. ....	64
Ryc. 14. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR70 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu. ....	65
Ryc. 15. Dynamika osiągania odpowiedzi JIA ACR90 w I fazie (fazie wstępnej) badań golimumabu i tocilizumabu.....	66

Ryc. 16. Porównanie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR30/50/70/90 w I fazie badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	67
Ryc. 17 Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	68
Ryc. 18 Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	69
Ryc. 19 Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny aktywności choroby według lekarza w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	70
Ryc. 20 Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	71
Ryc. 21 Porównanie poprawy pod względem funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	72
Ryc. 22 Porównanie poprawy pod względem poziomu markerów stanu zapalnego (OB lub CRP) w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	73
Ryc. 23. Porównanie średniej procentowej poprawy poszczególnych kryteriów JIA ACR do oceny MIZS w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	75
Ryc. 24. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	76
Ryc. 25. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby w fazie II badania GO-KIDS w zależności od wyjściowego poziomu CRP. ....	77
Ryc. 26. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	79
Ryc. 27. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź według kryterium JIA ACR30 w fazie II badania GO-KIDS w zależności od wyjściowego poziomu CRP. ....	79
Ryc. 28. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	80
Ryc. 29. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	81
Ryc. 30. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	82
Ryc. 31. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	85

Ryc. 32. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	86
Ryc. 33. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	87
Ryc. 34. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w III fazie (fazie przedłużonej - aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	88

## PIŚMIENNICTWO

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- ChPL golimumab** Charakterystyka Produktu Leczniczego golimumab  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx\\_138861\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf) [dostęp 25.04.2018]
- CHERISH** Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74; 1110-1117.
- EMA 2016** [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000992/WC500052370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf) [dostęp 26.06.2017]
- FDA inhibitory TNF $\alpha$**  Informacje na temat bezpieczeństwa inhibitorów TNF $\alpha$   
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp 25.04.2018]
- GO-KIDS** Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2017; 0; 1-9.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Lovell 2000** Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2000; 342; 763-769.
- Lovell 2008a** Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2008; 359; 810-820.
- Podręcznik Cochrane** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane, rozdział 8.5  
<http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 13.06.2017]
- Rutkowska-Sak 2012** Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - nie tylko nowości rozdział 10 pod red. Lidii Rutkowskiej-Sak. Poznań, Termedia, 2014.
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- Tarkiainen 2015** 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 (Oxford).* 2015;54(7):1170-6.
- VigiAccess** <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 26.06.2017]